EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR FRAGE DER RESISTENZENTSTEHUNG BEI PROPIONIBACTERIUM (CORYNEBACTERIUM) ACNES–STÄMMEN AUS PATHOLOGISCHEM MATERIAL

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von

Brigitte Waßermann

aus

Koblenz

BONN 1979

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR FRAGE DER RESISTENZENTSTEHUNG BEI PROPIONIBACTERIUM (CORYNEBACTERIUM) ACNES–STÄMMEN AUS PATHOLOGISCHEM MATERIAL

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von

Brigitte Waßermann

aus

Koblenz

BONN 1979

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Professor Dr. med. H. Werner

2. Gutachter: Professor Dr. med. L. Weißbach

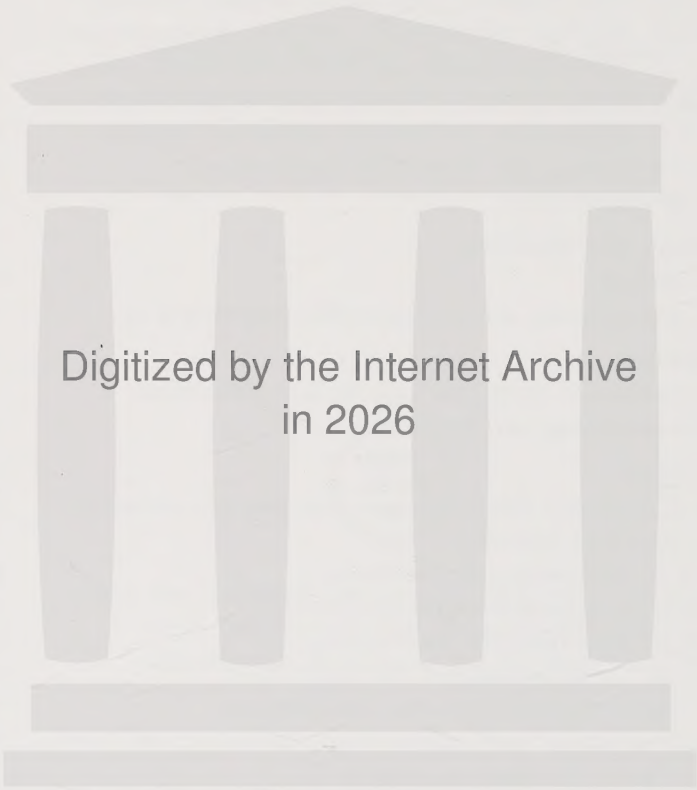
UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie
und Immunologie der Universität Bonn
(Direktor: Professor Dr. H. Brandis)

Druck: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	EINLEITUNG	5
	1.1. Identifizierung und Taxonomie	5
	1.2. Normaler Standort und pathogene Bedeutung	7
	1.2.1. Akne vulgaris und andere kutane Prozesse	7
	1.2.2. Eitrige Infektionen, Sepsis, Endocarditis, pleuropulmonale und ZNS-Infektionen, u.a.	9
	1.2.3. Affinität zum RES und zugehörige Krankheiten	12
	1.2.4. Allgemeine Grundlagen anaerober Infekte	14
	1.3. Isolierung aus Untersuchungsmaterial	14
	1.4. Fragestellung	15
II.	MATERIAL UND METHODIK	17
	2.1. Stämme	17
	2.2. Antibiotika und Reihenverdünnungsversuche	17
III.	ERGEBNISSE	23
	3.1. Übersicht über die ermittelten MHK-Werte	23
	3.2. Auswertung der MHK-Werte	23
IV.	DISKUSSION	36
	4.1. Allgemeine Betrachtungen zur Resistenzentwicklung bei Bakterien	36
	4.1.1. Chromosomale Resistenz	37
	4.1.2. Extrachromosomale Resistenz	37
	4.1.3. Biochemische Mechanismen	39
	4.1.4. Induzierbarkeit von Resistenz	42
	4.2. Resistenzphänomene bei Anaerobiern	43
	4.3. Diskussion der eigenen Untersuchungen und Vergleich mit anderen Arbeiten	44
	4.4. Therapie C.acnes-bedingter Infektionen	5o
V.	ZUSAMMENFASSUNG	54
VI.	LITERATURVERZEICHNIS	55


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546505_0015

I. EINLEITUNG

1.1. Identifizierung und Taxonomie

Corynebacterium (Propionibacterium) acnes ist ein anaerobes grampositives sporenloses unbewegliches Stäbchenbakterium von plumper bis schlanker Form, ungefähr o,5 bis 2 µ groß, das winkel- oder palisadenartige Zellverbände bildet (69,7o,73,83,99). Die Bakterienzellen verdoppeln sich in 5o bis 9o Minuten, die Kultur wird positiv in 1 bis 2 (bis 3) Tagen (135). Typisch sind runde halbkugelige Kolonien mit 2 bis 3 mm Durchmesser, von beige über grau-weiß bis rosa gefärbt, von matter, oft aber auch glänzend feuchter Oberfläche und ranzigem Geruch (7o,83, 99).

Von größerem Wert als kulturelle und morphologische Besonderheiten hat sich für die zuverlässige Differenzierung grampositiver sporenloser Anaerobier die Testung biochemischer Eigenschaften erwiesen: Corynebacterium acnes ist in der Regel indol-, katalase, gelatinase- und nitratpositiv, fermentiert unter Gasbildung Glucose, Fruktose, Galaktose, spaltet meist auch Glycerin, Mannose und Maltose, evtl. auch weitere Kohlenhydrate wie Adonit, Trehalose, Mannit und Sorbit. Dabei bildet es Essigsäure, Propionsäure und mäßig viel Isovaleriansäure (6,69,99,1o1,1o5,128,136, 142).

Über Katalasebildung, Indolproduktion und Nitratreduktion wurde allerdings unterschiedlich berichtet, ebenso über die Gasbildung aus Glucose. Dies führte Werner (136) auf unterschiedliche Kultur- und Testmethoden zurück. Lodenkämper et al. (73), die Prévot's Forderung einer negativen Katalase-Reaktion für anaerobe Corynebakterien nicht bestätigt sahen, machten das Alter der Kulturen für die widersprüchlichen biochemischen Reaktionen verantwortlich: Anfangs katalasenegativ würden die Keime nach wiederholtem Überimpfen katalasepositiv.

Aus dem "Acne-Bacillus" Gilchrist's (42) wurde später wegen der diphtheroiden Morphologie "Corynebacterium acnes" (7). Wegen der Propionsäurebildung aus Glucose unter anaeroben Bedingungen

hielten Douglas und Gunter (25) den Namen "Propionibacterium acnes" für berechtigt. Denselben Standpunkt vertraten Moore und Cato (86), die gaschromatographisch die Fermentationsmuster von C.acnes und Propionibakterien analysierten und weitgehende Übereinstimmung fanden. Moss et al. (88), Zierdt et al. (15o) und Puhvel (1o5) wollten jedoch den Mikroorganismus nicht unter die Propionibakterien subsumiert sehen und plädierten für die Beibehaltung des alten Namens. Neuere Untersuchungen scheinen ihnen Recht zu geben. Bestimmungen der DNS-Basen-Zusammensetzung ergaben einen unterschiedlichen Guanin-Cytosin-(GC)-Gehalt von Stämmen anaerober Corynebakterien auf der einen und Propionibacterium-Spezies auf der anderen Seite (139). Vergleichende chemische Zellwandanalysen von Werner und Mann (141) bei Coryne- und Propionibakterien brachten eine unterschiedliche Polysaccharid-Zusammensetzung zum Vorschein. Nach Werner (137) sind auch Lipase- und Lezithinase-Aktivität bei Propioni- und anaeroben Corynebakterien unterschiedlich, wie der Ausfall der Eigelbreaktion beweist. Wilkinson et al. (144) isolierten einen makromolekularen hitzeresistenten Chemotaxisfaktor aus Kulturen und Kulturfiltraten von anaeroben coryneformen Bakterien, der Makrophagen im Peritonealexsudat von Mäusen und Meerschweinchen spezifisch anzieht und wahrscheinlich ein Produkt des Zellmetabolismus darstellt. Keines der klassischen Propionibakterien hatte chemotaktische Aktivität, allerdings war die Zahl der getesteten Bakterien zu gering für eine statistisch signifikante taxonomische Aussage.

Was die Differenzierung verschiedener Spezies innerhalb der Gruppe anaerober Corynebakterien betrifft, so gibt es die verschiedensten Vorschläge. Prévot (1o1) identifizierte 1957 zwölf unterschiedliche Arten. Lentze (7o) fand heraus, daß das von Manteufel und Herzog aus Kaninchennieren gezüchtete "Bacterium renale cuniculi" mit dem altbekannten "Acne-Bacillus" identisch ist. Das gleiche galt für das von Jungano (zit. nach (62)) aus dem menschlichen Darm isolierte C. liquefaciens. Linzenmeier (72) rechnete auch die Arten C. avidum und anaerobium zur Spezies C. acnes, nachdem er deren Antigengemeinschaft bzw. volle serologische Identität festgestellt hatte, und kam auf diese Weise zu

vier durch Agglutinations- und Absorptionsversuche zu differenzierenden anaeroben Spezies: C.diphtheroides, C.parvum, C.granulosum, C.acnes. Einige Stämme von C.parvum und C.granulosum zählten serologisch allerdings auch zu C.acnes. Zierdt et al. (15o) gingen so weit, auch C.diphtheroides, C.parvum, C.granulosum und C. pyogenes als Synonyma für C.acnes zu bezeichnen. Moore et al. (87) dagegen legten Wert auf die Betonung, daß zumindest C.pyogenes, ein katalasenegativer fakultativer Aerobier, zu einer anderen Spezies als C.acnes gehören müsse. Brzin (12) und Voss (128) unterschieden C.acnes in zwei Gruppen. Kriterien waren biochemisches Verhalten, DNS-Basengehalt und Lysierbarkeit durch den Bakteriophagen 174.

1.2. Normaler Standort und pathogene Bedeutung

C.acnes ist der häufigste Keim der normalen Hautflora des Menschen, vorzugsweise im supraseboglandulären Haarfollikelabschnitt. Als fakultativ pathogener Kommensale kleidet er die äußere und innere Körperoberfläche des Menschen aus, als Saprophyt lebt er in Erde und Wasser (31,59,63,69,7o,72,116).

1.2.1. Akne vulgaris und andere kutane Prozesse

Der Verdacht der pathogenen Bedeutung der anaeroben Corynebakterien entstand erstmals im Zusammenhang mit der Erforschung der Akne vulgaris. 1894 wies Unna in Comedonen histologisch einen "Flaschenbazillus" nach, den Gilchrist (42,43) wenig später aus Aknepusteln und Comedonen kultivieren konnte und in der Annahme, den Erreger der Akne vulgaris gefunden zu haben, mit dem Namen "Bacillus acnes" belegte. Im Laufe der Zeit stellte sich heraus, daß dieser Mikroorganismus, der regelmäßig aus Comedonen und Aknepusteln gezüchtet wird (63,83,118,12o), auch in Kulturen von Haut und Hautoberflächenfett gesunder Erwachsener zu finden ist (77,79), ja daß er seinen natürlichen Standort im supraseboglandulären Follikelabschnitt hat (62,63,69,7o,79,83,12o). Dieser Befund, außerdem die Tatsache, daß aus einigen Aknepusteln kein Bakteriennachweis gelingen wollte (63), sowie die Erkenntnis der pathogenetischen Bedeutung der freien Fettsäuren für die entzündlichen Prozesse mußten eine bakterielle Genese der Akne vul-

garis wieder in Frage stellen. Nach dem heutigen Stand der Forschung dürften jedoch an der Hypothese von der ätiologischen Bedeutung anaerober Corynebakterien kaum noch Zweifel bestehen. So sprechen serologische Untersuchungen für die pathogene Bedeutung von C.acnes, die einen gegenüber hautgesunden Personen signifikant erhöhten Serum-Antikörper-Titer bei an Akne vulgaris erkrankten Patienten nachwiesen (43,83,1o6,1o8). 1961 traten Olansky und Tully (92) mit ihrer Beschreibung der erfolgreichen Anwendung von C.acnes-Vakzine zur Desensibilisierung von Akne-Patienten an die Öffentlichkeit. Schaal (116) berichtete 1974 über eine persönliche Mitteilung Lentzes, nach der dieser eindrucksvolle Erfolge mit einer Vakzine-Therapie der Akne vulgaris erzielt habe, die nur als spezifische Immunisierungsbehandlung gedeutet werden könne.

Über die pathogenetischen Mechanismen, die bei der Entstehung der Akne eine Rolle spielen, ist man sich heute weitgehend klar geworden: Die Corynebakterien, in den Haarfollikeln von Kindern nicht nachweisbar, werden nach Einsetzen der hormonal gesteuerten Talgdrüsenproduktion während der Pubertät (Androgene) zum regelmäßigen Kommensalen des Follikels, der ihnen adäquate Lebensbedingungen bietet (69). Entzündungsfaktor bei der Einwanderung von Bestandteilen des geplatzten Follikels in die Umgebung sind nach heutigem Wissensstand die freien Fettsäuren (69,7o), die 3o% des Hautoberflächenfettes ausmachen, bei Akne-Patienten noch mehr (69). Da Sebum keine freien Fettsäuren enthält, werden die Talgdrüsen-Triglyceride offenbar im Follikel auf dem Weg zur Hautoberfläche mittels dort lokalisierter Esterasen hydrolysiert (69, 7o). Lipolytische Aktivität in Comedonen ist bekannt (122). C.acnes besitzt nachgewiesenermaßen Esterasen (69,139). Zwar können koagulasenegative Staphylokokken, ebenfalls Kommensalen der menschlichen Hautoberfläche, Triglyceride zu freien Fettsäuren abbauen, doch konnten Marples et al. (79) durch Eliminierung der aeroben Hautflora mit Hilfe von Neomycin nachweisen, daß bei der Akne vulgaris in vivo für die Triglyceridspaltung in erster Linie Esterasen von C.acnes verantwortlich sind. Suppression der anaeroben Hautflora durch Tetracyclin erbrachte eine proportionale Abnahme von freien Fettsäuren der Haut und C.acnes. Lentze (69)

wies auf die Möglichkeit der Beteiligung von C.acnes-Stämmen mit besonders hoher lipolytischer Wirksamkeit an der Akne-Entstehung hin. Ob die Verringerung der Anteile an freien Fettsäuren im Hautoberflächenfett nach oraler Tetracyclin-Therapie (38) durch eine zahlenmäßige Reduktion der Krankheitserreger oder möglicherweise durch Inhibierung der lipolytischen Aktivität der Mikroorganismen zu erklären ist, scheint noch eine offene Frage zu sein (69). Ausgehend von der Beobachtung, daß die Akne-Bakterien schon bei geringen Tetracyclinkonzentrationen inhibiert werden, nimmt Voss (128) an, daß die Chemotherapie in die Synthese von Lipasen eingreift, da zur Verminderung der Lipase-Aktivität höhere Konzentrationen nötig seien.
Auch beim Ekzem scheinen anaerobe Corynebakterien eine Rolle zu spielen. Man kann wohl einen Circulus vitiosus annehmen, in dem die Stoffwechselprodukte der Bakterien zum Ekzem führen, die ekzematisierte Haut den Bakterien wiederum optimale Wachstumsbedingungen bietet (84,85). Allgemein gilt, daß die anaeroben Corynebakterien in chronisch entzündetem, verbranntem, oder nachhaltig traumatisch, ischämisch, arteriosklerotisch oder diabetisch geschädigtem Gewebe ideale Voraussetzungen zur Vermehrung vorfinden. So erklären sich auch zahlreiche Haut- und Wundinfektionen (4o,41,52,56,59,73,125,135).

1.2.2. Eitrige Infektionen, Sepsis, Endocarditis, pleuropulmonale und ZNS-Infektionen, u.a.

Nach Schaal (116) ist C.acnes häufig an mischinfizierten Eiterungen beteiligt (9,1 %). Nachdem Seeliger (117) 1953 C.acnes als einzigen Erreger aus einem schweren Submandibularabszeß isolierte, wurden die Keime noch häufig in der Literatur erwähnt. Die von dem Bakterium verursachten Abszesse gelten als ausgesprochen gutartig,chronisch oder subchronisch verlaufend (47). Durch einen chirurgischen Eingriff kommt es im allgemeinen zur Ausheilung (76), allerdings muß bei verspätet einsetzender Behandlung mit erheblichen Heilungsverzögerungen und bedrohlichen Generalisationen gerechnet werden (116).
Bei den postoperativen Wundheilungsstörungen gehören anaerobe Bakterien zu den häufigsten Erregern, darunter befinden sich in 5,9 % anaerobe Corynebakterien (52). Auch nach streng asepti-

schen Eingriffen muß mit entzündlichen Komplikationen gerechnet werden (4o,53), in diesen Fällen klinisch meist in Form von Seromen (52). Als Infektionsweg diskutiert Gierhake (41) hier die Möglichkeit einer lymphogen-hämatogenen Kontamination nach Durchtritt von Anaerobiern durch den Dickdarm und Einschränkung der RES-Phagozytosefähigkeit unter Fluothan-Narkose.

Im Vergleich zu den mehr chronischen lokalen Infektionen wird die Anaerobier-Sepsis als ausgesprochen akut, oft foudroyant verlaufend beschrieben (47,62,73). Gerade bei den malignen Formen sind die Eintrittspforten häufig recht unauffällig (47): Oropharyngeale Infektionen wie Otitis media mit nachfolgender Mastoiditis und Sinusthrombose (19,47,62,119), Tonsillitis (47,49,55), Peritonsillarabszeß, chronische Sinusitis, peridontale Infekte und Pharyngitis (119) sind, obgleich im Zeitalter der frühzeitig einsetzenden Penicillin-Therapie seltener geworden, noch relativ häufig der Ausgangsherd. 1939 berichteten Grumbach und Hotz (48) über eine letal endende Corynebacterium-anaerobium-Sepsis bei einem 32-jährigen gesunden Mann nach Extraktion zweier Zähne. Im Rahmen einer solchen Septicopyämie können Organmetastasen wie Lungen-, Milz- und Leberabszesse, Pleuritis putrida, eitrige Arthritis und Endocarditis (62,119) ihrerseits wieder sekundäre septische Schübe auslösen (116).

Die Endocarditis befällt charakteristischerweise subakut verlaufend die Klappen des linken Herzens (33) und neigt trotz adäquater Therapie zu Rückfällen (11o) und Komplikationen wie Klappenfehlern, Arrhythmien, cardiogenem Schock, Abszessen und Mischinfektionen (33). Durch allgemeine immunologische Abwehrschwäche begünstigt tritt die Anaerobier-Endocarditis in 48 % der Fälle (33) auf der Grundlage vorbestehender Herzerkrankungen wie kongenitaler Vitien, rheumatischer Herzfehler, chirurgischem Klappenersatz und früherer ausgeheilter Endocarditiden auf (33,56,69, 11o,146). Die Prognose ist, insbesondere für ältere Patienten (33), mit einer Letalität von ca. 33 % dubiös, insgesamt auch ungünstiger als bei der durch aerobe Keime bedingten Endocarditis (33). Obwohl zahlreiche Autoren über die Diphtheroid-bedingte Endocarditis berichteten (8,11,56,66,82,13o,149), läßt sich deren Anteil an der Gesamtzahl der Endocarditiden nur schwer ausmachen.

Einerseits sind Kontaminationen der Blutkulturen häufig nicht auszuschließen, andererseits könnten sich hinter den in 24 % für negativ befundenen Blutkulturen noch Anaerobier verbergen (11o). 195o fanden Jimenez-Diaz und Arjona (zit. nach (11o)) bei einem Patienten mit Endocarditis, Splenomegalie, Leukopenie und negativer Blutkultur Corynebakterien in Knochenmarkkulturen. Die Diphtheroide können auch an Mischinfektionen der Herzklappen beteiligt sein (56,93,95), bzw. bestehende Endocarditiden komplizieren (13o). Über eine interessante Entdeckung berichteten Wittler et al. (146) 196o: Sie beobachteten bei insgesamt vier Patienten, daß bestimmte granulierte Übergangsformen von Corynebakterien, die sich morphologisch, biochemisch und im Sauerstoffbedarf von der üblichen Bakterienform unterschieden, die Chemotherapie überstanden und nach einem klinisch unauffälligen Latenzstadium durch Übergang in die bekannte Form ein Endocarditis-Rezidiv mit entsprechender klinischer Symptomatik einleiteten. Die Übergangsformen ließen sich nur mit Hilfe einer hochspezialisierten Technik sichtbar machen, züchten und in die bekannte Bakterienform umwandeln. Stark verallgemeinert ließe sich hieraus schließen, daß bei negativer bakterieller Blutkultur das Corynebakterium in seiner "Übergangsform" vorliegen könnte.
Schwerwiegende Erkrankungen sind auch die anaeroben pleuropulmonalen Infekte, größtenteils Mischinfektionen mit zwei bis neun Mikroorganismen (2). Ihr typischer Ablauf wurde von Bartlett und Finegold (2) 1972 in einer umfangreichen Studie als chronische, potentiell destruierende Gewebsveränderungen beschrieben. Die Symptome bestehen in Husten, übelriechendem Sputum, Fieber, pleuritischen Brustschmerzen, Gewichtsverlust und Nachtschweiß und können Anlaß zur Verwechselung mit Tuberkulose und Bronchuscarcinom geben. Ausgehend von prädisponierenden Faktoren wie Aspiration, Verletzung, Ösophagusperforation, subphrenischem Abszeß und verschiedenartigen, teils banalen extrapulmonalen Infekten, aber auch lokalen Faktoren wie blanden pulmonalen Infekten, bronchogenem Carcinom, Bronchiektasen und Fremdkörpern (2,47,62,119), kommt es, insbesondere bei eingeschränkter immunologischer Abwehr (2), zu Lungenabszessen, Empyem, nekrotisierender Pneumonie, seltener zu septikämischen Lungeninfarkten, Bronchitis und Bron-

chiektasen (2,56,62,119). Akute fulminante Verlaufsformen, wie sie für aerobe Infekte typisch sind, bilden die Ausnahme (2). Die Letalität der anaeroben pleuropulmonalen Infekte beträgt 19 % und mehr (119), Rezidive und Defektheilungen wie Kavernen, Bronchiektasen, Lungenfibrose und persistierende bronchopleurale Fistel komplizieren in 1o % den Krankheitsverlauf(2).
Auch über Infektionen des Zentralnervensystems wird berichtet. Hirnabszeß (1o,19,56,119), subdurales Empyem (5o), seltener auch Meningitis (19,46), können entstehen aus Otitis media, Mastoiditis oder Sinusitis durch kontinuierliche Ausbreitung der Keime (1o,19,119), seltener auch nach Traumen, Operationen mit spinaler Anästhesie (56), anatomischen Anomalien des ZNS (56,59), Ventrikel-Shunt-Operationen (59). Everett et al. (32), die sechs Meningitisfälle durch Propionibakterien im Anschluß an Ventrikel-Shunt-Operationen beschrieben haben, vermuteten, daß diese Infektionen häufiger sind als angenommen, und plädierten dafür, daß die Erreger bei Nachweis im Liquor und gleichzeitiger klinischer und biochemischer Infektionssymptomatik nicht als harmlos verkannt werden sollen (32). Die Autoren wiesen darauf hin, daß der Verlauf im Vergleich zu anderen bakteriellen Meningitiden träge ist. Eine mögliche Komplikation von Propionibacterium-acnes-Shunt-Infektionen ist die Glomerulonephritis (32).
Bei der Aufzählung der durch Diphtheroide hervorgerufenen Erkrankungen seien der Vollständigkeit halber noch erwähnt die Osteomyelitis (56,59,1o4) und eitrige Arthritis (19,47,62), die gynäkologischen Infektionen wie Puerperalsepsis, Endometritis, Adnexprozesse, Beckenabszesse und Bartholinitis, meist Mischinfektionen von C.parvum und aeroben Keimen (47,73,119), Hepatitis (56, 59), Cholangitis (73), Gastritis (73), Pyelonephritis und hämorrhagische Cystitis (73). Bei der Aktinomykose fungiert C.acnes des öfteren als unspezifischer Begleitkeim (69,1o9). Die Schwierigkeit besteht in der morphologischen, nicht jedoch biochemischen Verwechselung mit Actinomyces israelii (62,1o9,142).

1.2.3. Affinität zum RES und zugehörige Krankheiten

Prévot (1oo) wies auf die besondere Affinität der anaeroben Corynebakterien zum lymphatischen System und den serösen Häuten hin.

Hierfür wiederum sollen Araber besonders anfällig sein. Abgesehen von den eitrigen Lymphadenitiden (19,56) wurde von einigen Autoren auch eine ätiologische Bedeutung der Diphtheroide bei malignen RES-Erkrankungen angenommen. Für diese These spricht die häufige Anwesenheit von anaeroben Corynebakterien in Blut und Lymphknoten bei Patienten mit malignen Retikulosen (37,62), vorwiegend bei abdominellem Befall (37). In die gleiche Richtung weisen Beobachtungen, daß nach i.v.-Injektion von Corynebakterien beim Meerschweinchen Bilder einer diffusen epithel- und riesenzellhaltigen Retikulose entstehen, die der menschlichen malignen Retikulose und der malignen Endocarditis nahestehen soll (1o2). Dagegen fand Cunningham (22), der selbst aus lymphogranulomatös veränderten Lymphknoten Diphtheroide isoliert hatte, 1917 bei strenger Asepsis mehrere solcher Lymphknoten steril und hielt die Bakterien für Kontaminanten. Denselben Standpunkt nahmen Kassel und Rottino (6o) ein, die in den fünfziger Jahren nachwiesen, daß unter keimfreien Kulturmethoden bei malignen RES-Erkrankungen keine Diphtheroide aus dem Blut isoliert werden können. Eberson (28) betonte schon 1918, daß die "Hodgkin-Keime" keine definierten morphologischen und kulturellen Eigenschaften aufweisen und sich somit nicht von zahlreichen saprophytären Stämmen unterscheiden. Er nahm eine sekundäre Invasion der Lymphknoten durch Bakterien an, die vom lymphatischen Gewebe herausgefiltert und an Ort und Stelle zur permanenten Flora werden. Prévot (zit. nach 62) stellte 196o die Hypothese auf, daß die Corynebakterien infolge ihrer großen Affinität zum RES eine schwere Störung dieses Systems auszulösen vermögen, die es für noch unbekannte, zur malignen Entartung führende Noxen empfänglich macht. Fleisher (37) schloß aus der Tatsache, daß bei RES-Erkrankungen (maligne lymphatische Erkrankungen, Pneumonie, rheumatische Erkrankungen, Endocarditis) die Blutkulturen häufiger positiv ausfallen als bei gesunden Personen, daß bei diesen Krankheiten die Erreger mobilisiert werden und im Blut erscheinen. Er rät dazu, bei mehrmaliger positiver Blutkultur an M.Hodgkin und ähnliche Erkrankungen zu denken.

Neuere Untersuchungen lassen annehmen, daß anaerobe Corynebakterien einen Faktor bereitstellen, der das retikuloendotheliale

System stimuliert: Nach intravenöser Injektion der Keime kommt es bei Mäusen zu beschleunigter Entfernung von Carbonpartikeln aus dem Blut, histologisch einhergehend mit ausgedehnter Proliferation der Kupfferschen Sternzellen (94).
Diese Affinität der anaeroben Corynebakterien zum RES scheint auch für die Genese des M. Whipple bedeutsam zu sein. Einige Beobachtungen leiten zu der Annahme, daß es sich weder um eine intestinale Lipoiddystrophie noch um eine idiopathische Retikulose handelt, sondern um eine durch anaerobe Corynebakterien hervorgerufene, in den Mesenteriallymphknoten und der Lamina propria des Jejunums lokalisierte Corynebakteriose (15,16,1o3).

1.2.4. Allgemeine Grundlagen anaerober Infekte

Eine Reihe von Autoren legt Wert auf die Beobachtung, daß sich die anaeroben Erreger sehr oft in einer Mischkultur mit weiteren anaeroben oder aeroben Keimen befinden (2,33,56,62,116,119,121). Dabei scheint es sich häufig um einen Synergismus zu handeln (113). So können Bacteroides melaninogenicus und zwei andere Bacteroides-Arten zusammen mit einem fakultativ pathogenen Diphtheroid bei Meerschweinchen zur Ausbildung von Nekrosen und mukösen Membranen führen, wobei die Versorgung des Hauptkeimes B. melaninogenicus mit einem Naphthochinon durch das Diphtheroid sichergestellt wird (81,119). Mittels sauerstoffzehrender Begleitkeime vermögen Anaerobier auf den gut belüfteten Körperoberflächen zu wachsen (135). Allgemein scheint zu gelten, daß der Übergang der Anaerobier aus dem saprophytären in den parasitären Zustand eine Milieuveränderung in Form einer Sauerstoffverarmung des Gewebes voraussetzt. Als prädisponierende Faktoren für Anaerobierinfektionen dürfen daher Diabetes mellitus, Gefäßerkrankungen, Malignome, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, Traumen, Operationen, Schockzustände oder eine Corticosteroid- oder immunsuppressive Therapie gelten (2,1o,33,56,59,135). Unter der Therapie mit lediglich gegen aerobe Keime wirksamen Antibiotika können Anaerobier selektioniert werden (135).

1.3. Isolierung aus Untersuchungsmaterial

Der positive Nachweis von C.acnes ist immer mit Vorsicht zu bewerten, sind doch die anaeroben Corynebakterien die häufigste

Ursache von Verunreinigungen in klinischem Material (7o) und in menschlichem für die Blutbank bestimmten Plasma (25). Nicht umsonst hat Lentze (7o) schon 195o davor gewarnt, jede Erkrankung, bei der man C.acnes findet, von "Meningitis bis Plattfuß" auf diese Bakterien zurückzuführen. Bornstein et al. (1o) glaubten, daß es sich beim Nachweis von Diphtheroiden in klinischen Isolaten in 99 % der Fälle um Kontaminationen handelt. Um diese Fehlerquelle auszuschließen, muß aussagekräftiges Untersuchungsmaterial mit Hilfe der richtigen Entnahmetechnik gewonnen werden: in Frage kommen Punktion von Pleura- oder Nebenhöhlenexsudat, Abszeßinhalt, perikardialem, peritonealem oder Gelenkerguß, Blasenpunktionsurin, Blut, Liquor, transtracheale Aspiration von Bronchialsekret, intraoperativ oder autoptisch gewonnenes Material. Dagegen sind Sputum, Abstriche von der Körperoberfläche, Darminhalt u.s.w. wegen der Kontaminationsmöglichkeit nicht brauchbar und ergeben falsch positive Befunde (2,119,121,135). Falsch negative Ergebnisse werden dagegen verursacht durch fehlende anaerobe Bedingungen während des Transportes in ungeeigneten Gefäßen, lange Zeiträume zwischen Gewinnung und Verarbeitung, ungeeignete bakteriologische Technik, Maskierung durch frühzeitige Chemotherapie u.a. (1,33,56,135). Bei gemischten Infektionen gibt man sich häufig mit dem Nachweis der aeroben Begleitkeime zufrieden (138). Bartlett und Finegold (2) berichteten über einen 44-jährigen Patienten mit Bronchiektasen, periapikalen pulmonalen Abszessen und Unterlappenpneumonie links, bei dem verschiedene anaerobe Keime und Klebsiella pneumoniae nachgewiesen wurden. Der Heilungserfolg einer achtwöchigen Lincomycintherapie bewies die Anaerobierätiologie, denn die Klebsiellen hätten auf diese Therapie nicht angesprochen.

1.4. Fragestellung

Allgemein läßt sich sagen, daß durch anaerobe Corynebakterien verursachte Infekte häufiger und bedeutungsvoller sind als zunächst angenommen. Dies läßt die Forderung nach einer gründlichen Erforschung, gezieltem Nachweis und spezifischer Therapie begründet erscheinen.
Chemotherapeutika-Resistenz ist auch bei Anaerobiern kein unge-

läufiges Phänomen. Die Spezies mit offensichtlich größter Virulenz für den Menschen, Bacteroides fragilis, ist gleichzeitig (natürlich? erworben?) besonders resistent gegen Chemotherapeutika (18, 24,64,98,123,124,126,134,135). Auch bei grampositiven Anaerobiern sind Resistenz bzw. verminderte Empfindlichkeit bekannt geworden. Manche Clostridien sind unempfindlich gegen Clindamycin (34). Bei Peptococcus-Arten scheint die Tetracyclin-Empfindlichkeit abzunehmen (8o). Manche Autoren sprechen bereits von Resistenz (34).

Da Corynebacterium-acnes-bedingte Prozesse seit langem, wie z.B. Akne vulgaris, chemotherapeutisch behandelt werden und die Keime bei der meist ungezielt angewandten Chemotherapie anderer Indikationen unter dem antibiotischen Selektionsdruck sozusagen der Gesamtmasse verordneter Chemotherapeutika stehen, wären Resistenzphänomene hier ebenfalls denkbar oder sogar zu erwarten.

Zur Klärung der Frage einer Resistenzentstehung bei C.acnes müßten sehr viele Stämme möglichst unterschiedlicher Herkunft und aus größeren Zeiträumen gegen zahlreiche Antibiotika geprüft werden. Da die Anaerobierresistenzbestimmung eine besonders aufwendige Technologie impliziert (135), kann die Idealforderung nach hoher Stamm- und Substanzzahl nur annähernd erfüllt werden. Die vorliegende Untersuchung an 18 Stämmen aus den Jahren 1972 bis 1975 ist daher als experimenteller Beitrag zur Frage zu verstehen.

II. MATERIAL UND METHODIK

2.1. Stämme

Es wurden insgesamt 18 Stämme der Spezies Propioni- (Coryne-) bacterium acnes untersucht. Die Isolierung der anaeroben Bakterien aus pathologischem Material und ihre Identifizierung wurden im Institut für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie der Universität Bonn vorgenommen. Eine Übersicht über die Herkunft der Keime ist aus Tab. 1. zu entnehmen. In vier Fällen stammten die Bakterien aus einer Blutkultur, in je drei Fällen fanden sie sich in Nierenpunktaten und Wundabstrichen, zweimal wurden sie aus einem Ohrabstrich isoliert. Abstriche von Haut und Tubus, Pleurapunktat, Liquor, Abszeß- und Fisteleiter stellten weitere Quellen dar.

Die Zugehörigkeit zur Spezies Propioni-(Coryne-)bacterium acnes wurde anhand der von Werner et al. (133,135,142) angegebenen Merkmale festgestellt. Das Gaschromatogramm zeigte außer Acetat- auch reichlich Propionsäure- und mäßig viel Isovaleriansäurebildung. Die vierzehn biochemisch eingehend untersuchten Stämme waren Nitrat-, Gelatinase-, Katalase- und (bis auf eine Ausnahme) Indol-positiv. Unter Gasbildung spalteten sie Glukose, Fruktose und Galaktose (End-pH-Wert 4,4 bis 5,0). Unterschiedliches Verhalten offenbarten sie, wie aus Tab. 2. ersichtlich, gegenüber Trehalose, Adonit, Mannit und Sorbit. Alle Stämme fermentierten Glycerin und Mannose. Siebzehn weitere geprüfte Kohlenhydrate wurden nicht gespalten (Laktose, Maltose, Saccharose, Arabinose, Xylose, Rhamnose, Cellobiose, Raffinose, Melecitose, Inulin, Dextrin, Stärke, Inosit, Salizin, Äskulin, Glykogen, Amygdalin).

2.2. Antibiotika und Reihenverdünnungsversuche

Handelsnamen, chemische Kurznamen, Hersteller und Chargennummern der in den Experimenten verwandten Antibiotika sind in Tab. 3. aufgeführt.

Am Anfang jedes Röhrchenverdünnungsversuches stand die Herstellung

Tab. 1. : Übersicht über die Herkunft der Bakterienstämme

Lfde. Nr.	Stamm-Nr.	Untersuchungsmaterial	Alter des Patienten	Geschlecht*)
01	3563/72	Blut bei Lymphogranulomatose	unbekannt	w
02	02117/72	Fisteleiter	68 J.	m
03	7438/72	Blut bei Pneumonie	1 J.	m
04	02577/72	Abszeßeiter	54 J.	m
05	07625/72	Liquor	33 J.	m
06	015833/74	Nierenpunktat	49 J.	m
07	015812/74	Wunddetritus	41 J.	m
08	015421/74	Tubusabstrich	Neugeb.	w
09	018520/74	Nierenpunktat	49 J.	w
10	015924/74	Hautabstrich	Neugeb.	w
11	08878/75	Wundabstrich	70 J.	m
12	06531/75	Ohrabstrich bei Liquorfistel	5 J.	w
13	06452/75	Nierenpunktat	49 J.	w
14	6502/75	Wundabstrich	50 J.	m
15	7414/75	Blut	Kind	w
16	09054/75	Pleurapunktat	5 J.	m
17	09487/75	Blut	44 J.	m
18	010678/75	Ohrabstrich	Neugeb.	m

Das Jahr der Isolierung der Bakterienstämme ist aus der jeweiligen Stamm-Nr. (hinter dem Querstrich) zu ersehen.

*) w : weiblich
m : männlich

Tab. 2. : Biochemische Reaktionen der Bakterienstämme

Lfde. Nr.	Glycerin	Mannose	Trehalose	Adonit	Mannit	Sorbit	Indol
01	+	+	+	+	+	+	+
02	+	+	+	+	+	+	+
03	+	+	-	+	-	-	+
04	+	+	+	+	+	+	-
05	+	+	+	-	+	+	+
06	+	+	-	-	-	+	+
07	+	+	-	+	-	+	+
08	+	+	-	+	+	+	+
09							
10	+	+	-	+	+	-	+
11	+	+	-	+	+	+	+
12							
13	+	+	-	+	+	-	+
14							
15	+	+	-	-	+	+	+
16	+	+	-	+	-	-	+
17							
18	+	+	-	+	+	+	+

Tab. 3. : Übersicht über die in den Experimenten verwandten Chemotherapeutika

Generic name	Handelsname	Hersteller	Charge-(OP-,Reg-) Nr.
Penicillin G	idem	Hoechst	64
Ampicillin	Amblosin	Hoechst	4459
Oxacillin	Cryptocillin	Hoechst	W 005
Carbenicillin	Pyopen	Beecham	Lab.-Ref No. 5
Cephalothin	Cefalotin	Lilly	C 1061/XR 4306 GGEX
Cephalexin	Oracef	Lilly	7 GMO 3 (LOT)
Cephazolin	Elzogram	Lilly	YK 1791 GGEX
Tetracyclin	Supramycin	Grünenthal	418
Doxycyclin	Vibramycin	Pfizer	nicht bekannt
Minocyclin	Klinomycin	Lederle	Ba 167
Polymyxin B	idem	Pfizer	nicht bekannt
Rifampicin	idem	Grünenthal	31
Streptomycin	idem	Grünenthal	7303310
Gentamycin	Refobacin	Merck	501889/7808189
Tobramycin	Gernebcin	Lilly	7 DA 91 (LOT)
Chloramphenicol	Catilan	Hoechst	nicht bekannt
Thiamphenicol	idem	Zambon	Lotto 57
Fusidinsäure	Fucidine	Löwens	nicht bekannt
Erythromycin	Erythrocin	Abbot	Lot 48-050-CD
Lincomycin	Cillimycin	Hoechst	Lo 60
Clindamycin	Sobelin	Upjohn	Cont.-N° 75A0445

einer Antibiotikumstammlösung in einer Konzentration von 4ooo µg/ml. Hierzu wurden 4o mg aktive Antibiotikumsubstanz in 1o ml Sørensen-Phosphat-Puffer 1/15 molar gelöst. Wegen unterschiedlicher Löslichkeit der einzelnen Substanzen wurde mit zwei verschiedenen pH-Werten gearbeitet: mit pH 6,5 bei Penicillin, Ampicillin, Oxacillin, Tetracyclin, Minocyclin, Cephalothin, Cephazolin und Cephalexin, für die übrigen Chemotherapeutika lag der pH-Wert des Puffers bei 7,4. Fusidinsäure und Chloramphenicol mußten zuvor mit 1 ml Methanol angelöst werden, Rifampicin mit 1 ml Dimethylsulfoxid.

Aus dieser frisch hergestellten Antibiotikumstammlösung wurde unter Verwendung von agarfreier Thioglykolatbouillon (Merck) eine geometrische Verdünnungsreihe über 19 Stufen mit der höchsten Antibiotikumkonzentration von 2ooo bis zur niedrigsten von o,oo76 µg/ml vorbereitet.

Die Teströhrchen enthielten als Kulturmedium jeweils 4,3 ml Thioglykolatbouillon (Difco). Nach dem Autoklavieren und Abkühlen wurden sie mit o,2 ml Rosenowbouillonkultur eines 48 Stunden lang bei 37°C bebrüteten Bakterienstammes beimpft, anschließend mit o,5 ml der verschiedenen Antibiotikaverdünnungen beschickt. Die entgültigen Chemotherapeutikakonzentrationen lagen durch diese Verdünnung im Verhältnis 1:1o zwischen 2oo und o,ooo76 µg/ml. Die initiale Keimdichte betrug 1×10^8/ml (Konzentration des Inoculums (o,2 ml) = $1\text{-}3 \times 10^9$/ml (147), Verdünnung im Teströhrchen (insgesamt 5 ml) auf 1:25). Durch vorsichtiges Pipettieren von niedrigen zu hohen Konzentrationen hin wurde der Röhrcheninhalt durchmischt. Nach Verschluß durch ein Paraffinsiegel wurden die Teströhrchen bei 37°C bebrütet.

Zwei weitere Röhrchen zur Wachstumskontrolle enthielten statt der Antibiotikumlösung je o,5 ml agarfreie Thioglykolatbouillon (Merck). Das im Kühlschrank aufbewahrte Röhrchen hielt für Vergleichszwecke die initiale Keimkonzentration fest. Das zweite Röhrchen ließ nach 15 bis 22 Stunden Bebrütung bei 37°C als Zeichen des Bakterienwachstums eine deutliche Trübung erkennen und gab so den Zeitpunkt für die Ablesung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) an. Sie ist als diejenige Antibiotikumkonzentration, die zur Bakterienwachstumshemmung gerade noch ausreicht, defi-

niert. Das von lediglich bakteriostatisch gehemmten Bakterien erst nach Wirkungsverlust des Antibiotikums ausgehende Wachstum wurde in einer zweiten Ablesung nach weiteren 36 bis 48 Stunden festgehalten. Diese MHK-Verschiebung zu höheren Konzentrationen hin ist bei den Ergebnissen nicht berücksichtigt worden.

Zur Reinheitskontrolle wurden zu jeder Testreihe ein Gram-Präparat, eine aerob bebrütete Kultur auf einer Pepton-Schafblut-Agarplatte und eine anaerob bebrütete Kultur auf einer Hefeextrakt-Cystein-Schafblut-Agarplatte angelegt.

III. ERGEBNISSE

3.1. Übersicht über die ermittelten MHK-Werte

3.1.1. Penicilline (s. Tab. 4.)

Aus dieser Gruppe war Penicillin G mit MHK-Werten von o,o49 (5 Stämme) bzw. o,o24 µg/ml (13 Stämme) deutlich das wirksamste Mittel. Ampicillinempfindlichkeit zeigten die Bakterien erst gegenüber Konzentrationen von o,o98 (14 Stämme) bzw. o,195 µg/ml (4 Stämme). Noch geringere Wirksamkeit besaßen Oxacillin und Carbenicillin mit Hemmkonzentrationen zwischen 0,195 und o,78 µg/ml. Bei Carbenicillin lag allerdings nur in einem Falle die MHK bei o,195 µg/ml.

3.1.2. Cephalosporine (s. Tab. 5.)

Von den Cephalosporinen wies Cephalothin die günstigsten MHK-Werte auf: o,o24 µg/ml in 2 Fällen, o,o49 in 9 Fällen und o,o98 µg/ml in 7 Fällen. Von Cephazolin und Cephalexin wurden zur Wachstumshemmung Konzentrationen von o,195 bzw. o,39 µg/ml benötigt.

3.1.3. Tetracycline und Fusidinsäure (s. Tab. 6.)

In der Gruppe der Tetracycline fand sich die größte Empfindlichkeit gegenüber Minocyclin. Konzentrationen von o,o49 µg/ml genügten in allen Fällen zur Bakteriostase, bei 6 Stämmen schon Konzentrationen von o,o24 µg/ml. Ungünstiger lauteten die MHK-Werte bei Doxycyclin (o,195, in einem Fall o,39 µg/ml) und bei Tetracyclin (o,195, o,39 und bei einem Stamm o,78 µg/ml). Für Fusidinsäure lagen die Hemmwerte nochmals um eine Stufe höher: nur 2 Stämme reagierten empfindlich auf eine Antibiotikumkonzentration von o,39 µg/ml, 14 Stämme benötigten o,78 µg/ml, 2 waren noch resistenter mit einer MHK von 1,56 µg/ml.

3.1.4. Aminoglykoside und Polymyxin B (s. Tab. 7.)

Aminoglykoside und Polymyxin B führten erst in hohen Konzentrationen zu Wachstumshemmung. Die MHK-Werte für Streptomycin und Gentamycin lagen meistens bei 6,25 µg/ml mit Verschiebungen um eine Stufe nach oben und unten. Tobramycin erzeugte Wachstumshem-

Tab. 4. : Empfindlichkeit von 18 getesteten Corynebacterium-acnes-Stämmen gegenüber Penicillin G, Ampicillin, Oxacillin und Carbenicillin (MHK in µg/ml)

Lfde. Nr.	Penicillin G	Ampicillin	Oxacillin	Carbenicillin
01	0,049	0,098	0,39	0,78
02	0,024	0,098	0,39	0,39
03	0,024	0,195	0,195	0,195
04	0,024	0,195	0,39	0,78
05	0,024	0,098	0,39	0,78
06	0,049	0,098	0,39	0,78
07	0,024	0,098	0,39	0,78
08	0,049	0,098	0,195	0,78
09	0,024	0,098	0,39	0,78
10	0,024	0,195	0,195	0,78
11	0,024	0,098	0,39	0,78
12	0,049	0,098	0,39	0,78
13	0,024	0,098	0,195	0,39
14	0,024	0,098	0,195	0,39
15	0,024	0,098	0,195	0,39
16	0,024	0,098	0,195	0,39
17	0,049	0,195	0,78	0,78
18	0,024	0,098	0,195	0,39

Tab. 5. : Empfindlichkeit von 18 getesteten Corynebacterium-acnes-Stämmen gegenüber Cephalothin, Cephazolin und Cephalexin (MHK in µg/ml)

Lfde. Nr.	Cephalothin	Cephazolin	Cephalexin
01	0,098	0,39	0,39
02	0,098	0,39	0,39
03	0,049	0,39	0,39
04	0,098	0,195	0,195
05	0,049	0,39	0,39
06	0,049	0,39	0,39
07	0,049	0,39	0,195
08	0,049	0,195	0,39
09	0,024	0,195	0,39
10	0,024	0,195	0,195
11	0,098	0,39	0,39
12	0,049	0,39	0,39
13	0,049	0,195	0,195
14	0,049	0,195	0,39
15	0,049	0,195	0,39
16	0,098	0,195	0,195
17	0,098	0,39	0,39
18	0,098	0,39	0,195

Tab. 6. : Empfindlichkeit von 18 getesteten Corynebacterium-acnes-Stämmen gegenüber Tetracyclin, Doxycyclin, Minocyclin und Fusidinsäure (MHK in µg/ml)

Lfde. Nr.	Tetracyclin	Doxycyclin	Minocyclin	Fusidinsäure
01	0,39	0,195	0,024	0,78
02	0,195	0,195	0,049	0,78
03	0,195	0,195	0,049	0,78
04	0,195	0,195	0,049	0,39
05	0,39	0,195	0,049	1,56
06	0,195	0,195	0,024	0,78
07	0,39	0,195	0,049	0,39
08	0,78	0,195	0,049	0,78
09	0,195	0,39	0,049	1,56
10	0,39	0,195	0,049	0,78
11	0,195	0,195	0,024	0,78
12	0,195	0,195	0,024	0,78
13	0,195	0,195	0,047	0,78
14	0,39	0,195	0,048	0,78
15	0,195	0,195	0,024	0,78
16	0,195	0,195	0,024	0,78
17	0,195	0,195	0,049	0,78
18	0,195	0,195	0,049	0,78

Tab. 7. : Empfindlichkeit von 18 getesteten Corynebacterium-acnes-Stämmen gegenüber den Aminoglykosiden Streptomycin, Gentamycin und Tobramycin und der Substanz Polymyxin B (MHK in µg/ml)

Lfde. Nr.	Streptomycin	Gentamycin	Tobramycin	Polymyxin B
01	12,5	12,5	50	12,5
02	6,25	6,25	100	50
03	3,125	3,125	12,5	6,25
04	6,25	6,25	25	12,5
05	6,25	12,5	50	25
06	6,25	12,5	100	25
07	6,25	12,5	100	25
08	6,25	6,25	50	12,5
09	6,25	6,25	25	12,5
10	3,125	6,25	12,5	25
11	3,125	6,25	50	25
12	6,25	6,25	50	25
13	3,125	3,125	12,5	6,25
14	12,5	6,25	50	50
15	3,125	6,25	50	25
16	6,25	6,25	12,5	6,25
17	6,25	6,25	50	12,5
18	6,25	6,25	50	12,5

mung in Konzentrationen von 1oo, 5o, 25 und 12,5 µg/ml. Polymyxin B war ähnlich schwach wirksam mit MHK-Werten zwischen 5o und 6,25 µg/ml.

3.1.5. Chloramphenicole und Rifampicin (s. Tab. 8.)

Die Hemmkonzentrationen von Chloramphenicol und Thiamphenicol betrugen o,39 bzw. o,78 µg/ml mit Verschiebungen um jeweils eine Stufe nach oben und unten. Rifampicin zeigte eine ausgezeichnete In-vitro-Wirksamkeit: gegenüber einer Konzentration von o,oo6 µg/ml waren bereits alle Bakterienstämme empfindlich, in den allermeisten Fällen (15 Stämme) genügten sogar schon o,oo3 µg Antibiotikum pro ml zur Bakteriostase.

3.1.6. Erythromycin, Lincomycin, Clindamycin (s. Tab. 9)

Gegenüber Erythromycin erwiesen sich die Teststämme relativ empfindlich: die MHK-Werte lagen mit großer Regelmäßigkeit bei o,o24 µg/ml, nur ein Stamm benötigte eine höhere Erythromycin-Konzentration von o,o49 µg/ml, bei einem weiteren genügten o,o12 µg/ml zur Wachstumshemmung.
Clindamycin wies ebenfalls eine günstige In-vitro-Wirkung auf: 12 Stämme mit der MHK o,o24, drei mit der MHK o,o49, weitere drei mit o,o98 µg Antibiotikum pro ml.
Lincomycin hatte in dieser Gruppe den geringsten Effekt. Die MHK-Werte schwankten über 4 Teststufen (o,o49 - o,39 µg/ml). Die MHK von 12 Stämmen betrug o,o98 µg/ml.

Tab. 8. : Empfindlichkeit von 18 getesteten Corynebacterium-acnes-Stämmen gegenüber Chloramphenicol, Thiamphenicol und Rifampicin (MHK in µg/ml)

Lfde. Nr.	Chloramphenicol	Thiamphenicol	Rifampicin
01	0,39	0,78	0,003
02	0,39	0,78	0,006
03	0,39	0,39	0,003
04	0,195	0,78	0,003
05	0,39	0,78	0,003
06	0,39	0,78	0,003
07	0,39	0,78	0,006
08	0,39	1,56	0,003
09	0,39	1,56	0,003
10	0,39	1,56	0,003
11	0,39	0,78	0,003
12	0,195	0,78	0,003
13	0,39	0,78	0,003
14	0,78	1,56	0,006
15	0,39	0,78	0,003
16	0,39	0,78	0,003
17	0,39	0,78	0,003
18	0,39	0,78	0,003

Tab. 9. : Empfindlichkeit von 18 getesteten Corynebacterium-acnes-Stämmen gegenüber Erythromycin, Lincomycin und Clindamycin (MHK in µg/ml)

Lfde. Nr.	Erythromycin	Lincomycin	Clindamycin
01	0,024	0,098	0,024
02	0,024	0,195	0,049
03	0,024	0,098	0,049
04	0,024	0,098	0,024
05	0,024	0,098	0,024
06	0,024	0,098	0,024
07	0,024	0,049	0,024
08	0,024	0,39	0,098
09	0,024	0,098	0,024
10	0,024	0,098	0,024
11	0,012	0,098	0,024
12	0,024	0,049	0,024
13	0,049	0,098	0,024
14	0,024	0,39	0,098
15	0,024	0,098	0,024
16	0,024	0,098	0,049
17	0,024	0,195	0,024
18	0,024	0,098	0,098

3.2. Auswertung der MHK-Werte

3.2.1. Aufstellung der Antibiotika nach der Mindestkonzentration, die bei allen 18 Teststämmen zur Wachstumshemmung führte (s. Tab. 1o.):

Tab. 1o. : Aufstellung der Chemotherapeutika nach der niedrigsten alle 18 Bakterienstämme hemmenden Konzentration (µg/ml)

Antibiotikum	Konzentration
Rifampicin	0,006
Penicillin G, Minocyclin, Erythromycin	0,049
Cephalothin, Clindamycin	0,098
Ampicillin	0,195
Cephazolin, Cephalexin, Doxycyclin, Lincomycin	0,39
Oxacillin, Carbenicillin, Tetracyclin, Chloramphenicol	0,78
Fusidinsäure, Thiamphenicol	1,56
Streptomycin, Gentamycin	12,5
Polymyxin B	50
Tobramycin	100

Die gegenüber Corynebacterium-acnes-Stämmen weitaus wirksamste Substanz unter den getesteten Chemotherapeutika war Rifampicin. Bei einer Konzentration von 0,006 µg/ml stellten alle Bakterienstämme ihr Wachstum ein. Dagegen wurden von Penicillin G, Minocyclin und Erythromycin ca. achtmal höhere Konzentrationen benötigt. Wiederum eine Stufe höher lagen die MHK-Werte von Cephalothin und Clindamycin. Bei Ampicillin genügten 0,195 µg Substanz pro ml, bei Cephazolin, Cephalexin, Doxycyclin und Lincomycin

Tab. 11. : Chemotherapeutikaempfindlichkeit von 18 Corynebacterium-acnes-Stämmen (kumulative Prozentzahlen)

	MHK in µg/ml					
Antibiotikum	1oo	5o	25	12,5	6,25	3,125
Penicillin G						
Ampicillin						
Oxacillin						
Carbenicillin						
Cephalothin						
Cephazolin						
Cephalexin						
Tetracyclin						
Doxycyclin						
Minocyclin						
Fusidinsäure						
Streptomycin				1oo	88,89	27,78
Gentamycin				1oo	77,78	11,11
Tobramycin	1oo	83,33	33,33	22,22		
Polymyxin B		1oo	88,89	5o	16,67	
Chloramphenicol						
Thiamphenicol						
Rifampicin						
Erythromycin						
Lincomycin						
Clindamycin						

1,56	0,78	0,39	0,195	0,098	0,049	0,024	0,012	0,006	0,003
					100	72,22			
			100	77,78					
	100	94,44	44,44						
	100	38,89	5,56						
				100	61,11	11,11			
		100	44,44						
		100	33,33						
	100	94,45	66,67						
		100	94,44						
					100	33,33			
100	88,89	11,11							
	100	94,44	11,11						
100	77,78	5,56							
								100	83,33
					100	94,44	5,56		
		100	88,89	77,78	11,11				
				100	83,33	66,67			

0,39 µg/ml zur Bakteriostase. Die MHK-Werte von Oxacillin, Carbenicillin, Tetracyclin und Chloramphenicol lagen bei o,78, die von Fusidinsäure und Thiamphenicol bei 1,56 µg/ml.
Als ganz besonders resistent erwiesen sich die Bakterien gegenüber Streptomycin und Gentamycin, Polymyxin B und Tobramycin. Es ergaben sich minimale Hemmkonzentrationen zwischen 12,5 und 1oo µg/ml. Tobramycin hemmte die getesteten Bakterienstämme somit in einer im Vergleich zur bestwirksamen Sustanz Rifampicin um den Faktor 1,6 x $1o^4$ höheren Antibiotikumkonzentration.

3.2.2.Verteilung der MHK-Werte bei den 18 Corynebacterium-acnes-Stämmen in kumulativen Prozentzahlen (s. Tab. 11.)

Aus dieser Tabelle ist die Empfindlichkeit einzelner Bakterienstämme gegenüber unterschiedlichen Konzentrationen desselben Antibiotikums ersichtlich. Für jede Verdünnungsstufe ist die Zahl der gehemmten Teststämme als prozentualer Anteil ablesbar.
Bei sieben Antibiotika verteilten sich die MHK-Werte der verschiedenen Teststämme nur über zwei aufeinanderfolgende Verdünnungsstufen. Hierzu gehörten Penicillin G, Ampicillin, Cephazolin, Cephalexin, Doxycyclin, Minocyclin und Rifampicin.
Gegenüber 11 weiteren Chemotherapeutika (Oxacillin, Carbenicillin, Cephalothin, Tetracyclin, Fusidinsäure, Streptomycin, Gentamycin, Chloramphenicol, Thiamphenicol, Erythromycin, Clindamycin) streuten die minimalen Hemmkonzentrationen über drei Stufen. Als noch unzuverlässiger erwiesen sich die Wirkungen von Tobramycin, Polymyxin und Lincomycin: die MHK-Werte für die 18 Teststämme lagen jeweils über 4 Stufen verteilt, entsprechend einem Faktor von 8 zwischen der höchsten und der niedrigsten Verdünnungsstufe.
Aus Tab. 11. geht außerdem hervor, daß die in Tab. 10. zu einer Gruppe gleich wirksamer Chemotherapeutika zusammengefaßten Substanzen dennoch unterschiedliche Wirksamkeit zeigen können: So waren z.B. Carbenicillin und Tetracyclin gleichermaßen dazu in der Lage, bei einer Konzentration von o,78 µg/ml alle 18 Teststämme zu hemmen. Bei Tetracyclin zeigten sich jedoch schon 94 % der Stämme bei o,39 µg/ml empfindlich (gegenüber 38,89 % bei Carbenicillin), und bei o,195 µg/ml bereits 66,67 % (gegenüber 5,56 % bei Carbenicillin). Auf diese Unterschiede soll wegen fehlender prakti-

scher Bedeutung nicht näher eingegangen werden.

3.2.3.Graphische Darstellung der Chemotherapeutika-Empfindlichkeit von 18 Corynebacterium-acnes-Stämmen (s. Abb. 1.).

In Abb. 1. ist die Empfindlichkeit einzelner Bakterienstämme gegenüber den verschiedenen Antibiotika nochmals graphisch dargestellt, hier in nichtkumulativer Art.

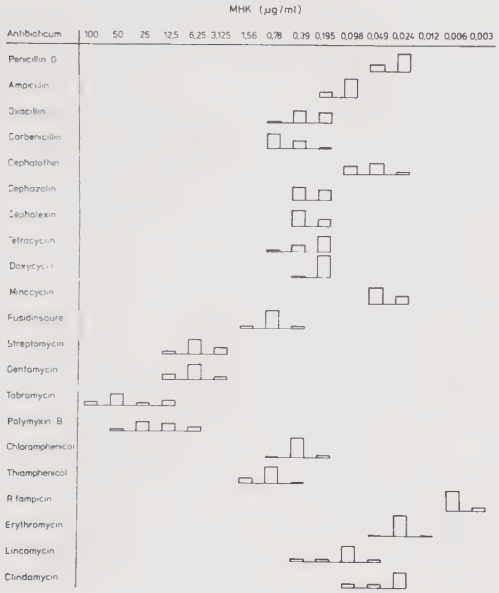


Abb. 1. : Graphische Darstellung der Chemotherapeutika-Empfindlichkeit von 18 Corynebacterium-acnes-Stämmen.
Die Höhe der Säulen entspricht der Anzahl der Stämme.
MHK = minimale Hemmkonzentration.

IV. DISKUSSION

4.1. Allgemeine Betrachtungen zur Resistenzentwicklung bei Bakterien

Das Problem der Resistenzentwicklung bei Mikroorganismen ist beinahe so alt wie die antiinfektiöse Chemotherapie. Zu Beginn unseres Jahrhunderts wies Paul Ehrlich (zit. nach (26)) auf Resistenzentwicklung bei Protozoen hin. Er hatte Mäuse mit Trypanosomen infiziert und beobachtete z.B. gegen Parafuchsin und organische Arsenverbindungen resistent gewordene Stämme. In den dreißiger und vierziger Jahren stand dagegen nach Entdeckung der Sulfonamide und dem therapeutischen Einsatz der Antibiotika das Resistenzproblem bei Bakterien im Vordergrund. Sulfonamid-, Penicillin- und Streptomycin-Therapie wurden auf diese Weise kompliziert. Man nahm an, daß sich die Bakterien an veränderte Umweltbedingungen anzupassen wissen und daß sie die morphologischen und funktionellen Substrate dieses Prozesses an die nächste Generation weitergeben (26). Im Laufe der Zeit wurde man in diesem Zusammenhang in erster Linie auf folgende Gruppen von Bakterien aufmerksam: die gramnegativen Stäbchenbakterien (Escherichia coli, Klebsiella-Enterobacter-Gruppe, Proteusarten), grampositive Staphylokokken und Enterokokken (14,3o,61,68,148). Wegen ihrer besonderen Fähigkeit, sich durch genetische Alterationen der veränderten Umwelt anzupassen, entwickelten sie sich zu den wichtigsten Hospitalismuskeimen (61). Untersuchungen ergaben, daß die Resistenzentwicklung nach den Gesetzen von Mutation und Selektion vonstatten geht (26).
Inzwischen läßt sich nicht nur die Empfindlichkeitsabnahme von Chemotherapeutika recht genau messen, auch die Art der genetischen Alterationen und die chemische Zusammensetzung der Resistenz-Plasmide (3o,68,114,148), die Häufigkeit solcher Ereignisse, sowie die resultierenden biochemischen Mechanismen sind bekannt.
Die erworbene Resistenz wurde definiert als qualitative Veränderung des in der Zelle vorhandenen genetischen Materials, die mit einer meßbaren Empfindlichkeitsabnahme einem oder mehreren Chemo-

therapeutika gegenüber einhergeht (26). Grundsätzlich zu unterscheiden sind die chromosomale, d.h. von Genen der Zellkern-DNS kodierte, und die extrachromosomale Resistenz, deren Determinanten auf extrachromosomalen genetischen Elementen, den Resistenzplasmiden oder Resistenzfaktoren (R^+-Faktoren), lokalisiert sind.

4.1.1. Chromosomale Resistenz

Chromosomale Resistenz kommt auf dem Wege spontaner Genmutationen zustande. Die Mutationsfrequenz, d.h. die Wahrscheinlichkeit einer Mutation pro Zelle liegt je nach Gen nur bei 10^{-7} bis 10^{-12} (26, 61,89). Resistente Mutanten einer Bakterienpopulation können also nur als Resultat eines Selektionsvorganges zahlenmäßig ins Gewicht fallen (61). Die chromosomalen Resistenzgene einer Bakterienzelle können auf empfindliche Bakterien übertragen und in deren Chromosom eingebaut werden. Dies geschieht durch Transformation, die Übertragung von DNS-Fragmenten aus einer lysierten Donorzelle, durch Transduktion mit Hilfe von Bakteriophagen oder durch Konjugation, bei der das Genmaterial in direktem Zell-zu-Zell-Kontakt über eine Plasmabrücke übertragen wird. Praktisch haben diese Vorgänge für die chromosomale Resistenz allerdings wenig Bedeutung (61).
Da Mutationen selten sind, außerdem häufig mehrere Mutationsschritte zur Resistenzentstehung erfolgen müssen und diese des öfteren letal enden, da sie nur unter dem Verlust anderer für das Überleben des resistenten Stammes wichtiger Funktionen, z.B. der Virulenz, ablaufen, kommt der chromosomalen Resistenz praktisch keine sehr große Bedeutung zu, obgleich sie bei Tuberkelbakterien, einigen grampositiven, zum Teil auch gramnegativen Bakterien beobachtet wurde und in der Onkologie eine Rolle spielt (61).

4.1.2. Extrachromosomale Resistenz

In der antimikrobiellen Chemotherapie von klinisch relevanten Bakterienarten ist hingegen überwiegend die extrachromosomale Resistenz von Bedeutung. Hierbei gewinnt die Bakterienzelle neue genetische Information von außen in Form von Resistenzplasmiden (R^+-

Faktoren) hinzu. Dieses sind außerhalb des Chromosoms frei im Zytoplasma gelegene ringförmige DNS-Doppelstrangfäden mit einem Molekulargewicht von 2o bis 8o Mio Dalton (26,61). Die auf ihnen neben anderen noch nicht erforschten Genen lokalisierten Resistenzdeterminanten sind vermutlich auch aus einer Mutation hervorgegangen, über deren Sitz - extrachromosomal oder chromosomal mit anschließender Aufnahme ins Plasmid - noch keine Klarheit besteht (61). Ein einziges Plasmid kann die Gene für die Resistenz gegen verschiedene Antibiotika tragen. Auf diese Weise kann ein bisher empfindliches Bakterium gleich gegen mehrere Antibiotika resistent werden (61). Die Plasmide vermehren sich unabhängig vom Bakterienchromosom und in kürzerer Zeit, so daß in einer einzigen Zelle mehrere Kopien vorkommen können, deren Übertragung in andere Bakterienzellen - im allgemeinen über Plasmabrücken - durch den Resistance-Transfer-Factor (RTF) geregelt wird. Plasmid-Übertragungen sind auch in vitro nachvollziehbar (13,3o,57,68,96, 111,115). Sobald eine Zelle infiziert wurde, wird sie ihrerseits zur Donorzelle, die ihre resistenzdeterminierenden Informationen z.B. im Darm, im Urin oder in feuchtem bakterienhaltigem Staub innerhalb von Sekunden weiterleiten kann, ohne daß hierzu eine Vermehrung der Keime oder der Verbrauch von Energie notwendig wären (61). Die epidemische Ausbreitung wird zuweilen durch Fehler bei der Plasmid-Reduplikation unterbunden (61). Saunders und Sykes (115) sahen, daß ß-Laktamase-Gene ohne Selektion in der Empfängerzelle instabil waren. Lediglich bei Einbau in das Wirtschromosom blieben sie der Bakterienzelle erhalten. Laufs et al. (68) beschrieben Plasmid-Verlust durch Bakterienkultur bei einer Temperatur von 39° C. Witte und Kühn (145) demonstrierten anhand von Versuchen mit Mäusen, daß Resistenzplasmide in vivo verloren gehen können. Nach intraperitonealer Injektion von vier verschiedenen Staphylococcus-aureus-Stämmen mit Resistenzplasmiden gegen Penicillin, Chloramphenicol und Oxytetracyclin wurden Untersuchungen an Bakterienzellen des Abszeßeiters vorgenommen. Sie ergaben den Verlust von Resistenzplasmiden bei den meisten Zellen. Die Autoren vermuteten, daß diese Mikroorganismen gegenüber resistent gebliebenen Keimen einen Selektionsvorteil besitzen, daß aber aus den noch Plasmide enthaltenden Bakterien unter Antibio-

tikagabe erneut eine resistente Population entstehen kann.
Burt und Woods (14) bewiesen anhand vergleichender Stuhluntersuchungen von Stadt- und Landbevölkerung der Transkei, daß mit zunehmender Antibiotikaexposition R-Plasmid-bedingte Resistenzerscheinungen vermehrt auftreten.
Bei gramnegativen Keimen kommt die Chemotherapeutika-Resistenz in mehr als 9o % durch Resistenzfaktoren zustande. Im Darm gesunder Personen können in 5o bis 8o % R-Faktoren tragende Kolibakterien gefunden werden (61). Ein Tetrazyklin-, Streptomycin- und Sulfonamid-resistenter E.coli-Stamm wurde von Petrocheilou und Richmond (97) neun Monate lang im Stuhl eines Patienten beobachtet. Nach zehntätiger Tetrazyklintherapie entwickelte er sich zum dominanten Keim innerhalb der Stuhlflora. Diese Stellung gab er ca. sechs Monate später an einen anderen ein molekular ähnliches Plasmid tragenden E.coli-Stamm ab. Offenbar hatte in der Zwischenzeit unter den beiden Stämmen ein R-Plasmid-Transfer stattgefunden, ohne daß es dazu einer Selektion durch Antibiotika bedurfte.
Die Kolibakterien können ihre genetische Information aber nicht nur innerhalb der eigenen Spezies, sondern auch an weniger harmlose Keime wie Salmonellen, Shigellen und sogar Choleravibrionen weitergeben. Auf diese Weise finden die Resistenzplasmide innerhalb der Gruppe der gramnegativen Stäbchenbakterien starke Verbreitung (61).
In vergleichsweise geringerem Ausmaß existiert extrachromosomale Resistenz auch bei den grampositiven Staphylokokken und Enterokokken. Der Transfer von Plasmiden gelingt hier seltener. Zwischen verschiedenen Familien, Gattungen und Arten grampositiver Bakterien findet er nicht statt. Auch die en-bloc-Übertragung von unterschiedlichen Resistenzdeterminanten kommt bei grampositiven Kokken normalerweise nicht vor (61).

4.1.3. Biochemische Mechanismen

Von großer praktischer Bedeutung sind die biochemischen Mechanismen, die den Resistenzphänomenen zugrunde liegen.
Die chromosomale Resistenz führt häufig dazu, daß eine oder mehrere zelluläre Komponenten so verändert werden, daß sie vom Chemotherapeutikum entweder nicht mehr erreicht werden oder nicht mehr

mit ihm reagieren können (26). Dies kann geschehen durch Permeabilitätsänderungen der Zellmembran, die dadurch zur Barriere beim Weg des Chemotherapeutikums zu seinem Wirkort wird (Tetrazykline, Sulfonamide), Veränderungen in der Affinität eines Enzyms zu einem Inhibitor, z.B. der Dihydropteroinsäuresynthetase gegenüber Sulfonamiden, oder Veränderungen einer ribosomalen Bindungsstelle mit dem Resultat, daß eine Bindung des Chemotherapeutikums an seinen Rezeptor mit der vorher gezeigten Affinität nicht mehr stattfindet. Hierdurch ist Resistenz gegenüber Streptomycin, Erythromycin, Spectinomycin und anderen Substanzen zu erklären, deren Wirkung auf der Blockierung von ribosomalen Funktionen beruht (26, 61). Die Veränderung eines einzelnen Nukleotids in einem Gen, das für den Proteinanteil eines Ribosoms verantwortlich ist, führt zum Austausch einer ribosomalen Aminosäure durch eine andere. Ein derartig verändertes Ribosom kann ein entsprechendes Antibiotikum eventuell nicht mehr binden (89). Wird z.B. bei einem E.coli-Stamm der Lysin-Rest in Position 42 eines ribosomalen Proteins durch Asparagin, Threonin oder Arginin ersetzt, so kommt es zur Streptomycin-Resistenz (39).

Extrachromosomale Resistenzen können auf der Synthese von Proteinen beruhen, welche die Zellpermeabilität beeinflussen, oder von neuen Enzymen, die der Zelle die Umgehung eines biosynthetischen Blocks gestatten. Datta und Hedges (23) berichteten z.B. von einem Resistenzfaktor R 388, der zur Synthese einer Dihydrofolsäurereduktase führte, die gegenüber Trimethoprim 2oooomal weniger empfindlich war als das normalerweise vom Bakterienchromosom kodierte Enzym. Pattishall et al. (96) gelang die Übertragung von R-Plasmiden aus Trimethoprim-resistenten E.coli- und Citrobacter-Stämmen auf E.coli K_{12}-Wirte, die zwei unterschiedliche Dihydrofolatreduktasen determinierten, die von Trimethoprim und Methotrexat nicht angegriffen wurden.

Im allgemeinen kodieren Resistenzplasmide aber Enzyme, die zur Veränderung und Inaktivierung des Chemotherapeutikums selbst führen, bevor dieses am Wirkort aktiv werden kann.

So ist Chloramphenicol-Resistenz durch die Chloramphenicol-Acetyl-Transferase bedingt, gegen Aminoglykoside produzieren Bakterien acetylierende, adenylierende oder phosphorylierende Transferasen.

Insgesamt stieß man bisher auf neun verschiedene Aminoglykosid-inaktivierende Enzyme (26,61).
Die am gründlichsten untersuchten Enzyme sind die verschiedenen ß-Laktamasen (Penicillinasen und Cephalosporinasen), unter denen verschiedene Typen bei grampositiven und gramnegativen Bakterienarten bekannt sind. Ihre Erforschung führte zur Entwicklung penicillinasefester Penicilline. Am besten bekannt ist die Penicillinasebildung bei Staphylokokken. In letzter Zeit mehren sich im In- und Ausland die Meldungen über Resistenzen von Haemophilus-influenzae-Stämmen gegen Ampicillin. Es traten kindliche Todesfälle unter der Meningitis-Therapie mit diesem Medikament auf, das als Mittel der Wahl gegen solche Keime seit zwei Jahrzehnten erfolgreich eingesetzt wird (68). Verantwortlich war im allgemeinen die ß-Laktamase vom TEM-Typ (115), für die hohe Aktivität gegen Penicillin G und Ampicillin und geringer Einfluß auf Oxacillin kennzeichnend sind (68). Saunders und Sykes (115) untersuchten Ampicillin-resistente Haemophilus-influenzae-Stämme, die ihr Gen für den Typ IIIa (TEM) der ß-Laktamase an Haemophilus parainfluenzae, E.coli und Pseudomonas aeruginosa weitergaben. Laufs et al. (68) gelang ebenfalls der Nachweis infektiöser Ampicillin-Resistenz durch den Transfer eines R-Faktors, der eine ß-Laktamase vom TEM-Typ kodierte, von einem Haemophilus-influenzae-Keim auf E.coli. Wegen der molekularen Verwandtschaft dieses Resistenzfaktors mit den Plasmiden von Enterobacteriaceae vermuteten die Autoren, daß unter Selektion von Antibiotika Resistenzgene von Enterobacteriaceae an Haemophilus-Keime weitergeleitet wurden. Auch Roberts et al. (114), die den molekularen Aufbau von ß-Laktamase-determinierenden Plasmiden bei 1976 im Fernen Osten und in Großbritannien aufgetauchten Ampicillin-resistenten Neisseria-gonorrhoeae-Stämmen mit den entsprechenden Plasmiden bei Haemophilus-influenzae-Keimen verglichen, dachten an einen gemeinsamen Ursprung aus einem enteralen R-Plasmid-Pool. In diesem Zusammenhang darf wohl auch die Beigabe von Antibiotika zum Tierfutter zur Erzielung eines sog. nutritiven Effektes nicht als unbedenklich angesehen werden. Selbst wenn die auf diese Art selektionierten Bakterien apathogen sind, so werden doch Resistenzgene angereichert, die jederzeit auch an pathogene Arten abgegeben werden können (89).

4.1.4. Induzierbarkeit von Resistenz

Die durch Plasmide determinierten Enzyme spielen die Hauptrolle bei der Antibiotikaresistenz von Bakterien. Sie sind häufig induzierbar, d.h. sie werden von der Bakterienzelle nur in Anwesenheit des entsprechenden Chemotherapeutikums synthetisiert. Unter subinhibitorischen Antibiotikakonzentrationen - man vermutet, daß z.B. bei Erythromycin o,oo7 µg/ml ausreichend sind (26) - kommt es zu einer sehr raschen und spezifischen Resistenzentwicklung, die in Abwesenheit des Medikamentes reversibel ist. Dieser Regulationsmechanismus, der wahrscheinlich wie die Resistenz selbst vererbbar ist, wurde bisher unter Chloramphenicol, ß-Laktam-Antibiotika, Tetrazyklinen, Makroliden und Fusidinsäure beobachtet (17,26,44,148). Bei der Makrolid-, insbesondere Erythromycin-Resistenz scheint die Induzierbarkeit sogar die Regel zu sein (65). Das gleiche gilt für die von Staphylococcus aureus gebildeten ß-Laktamasen (91), während die ß-Laktamasen gramnegativer Keime auch in Abwesenheit von Antibiotika synthetisiert werden (112). Induzierte Chloramphenicol-Resistenz wurde bisher bei Keimen wie S.aureus, Salmonella- und Shigella-Spezies, E.coli und Pseudomonas aeruginosa bekannt (26). Dunsmore et al. (27) fanden bei Untersuchungen mit Staphylokokken, daß der Zeitraum zwischen erstem Kontakt mit dem Antibiotikum und dem Einsetzen der Chloramphenicol-Acetyl-Transferase-Produktion außerordentlich kurz ist (drei Minuten). Induzierbare Tetrazyklin-Resistenz kommt ebenfalls sowohl bei grampositiven (S.aureus) wie bei gramnegativen Keimen (E.coli, Aerobacter, Proteus) vor (26).
Die Kenntnis von der Induzierbarkeit von Resistenzen unter subinhibitorischen Chemotherapeutika-Dosen ist von praktischem Interesse. Man weiß heute, daß sich eine Resistenzinduktion vermeiden läßt, wenn dafür gesorgt ist, daß sich rasch bakteriostatische bzw. bakterizide Blut- und Gewebekonzentrationen einstellen.

Einschränkend muß erwähnt werden, daß aus der Beobachtung von Resistenzentwicklung unter Laboratoriumsbedingungen nur bedingt auf die Brauchbarkeit eines Medikamentes im klinisch therapeutischen Bereich geschlossen werden darf, z.B. sind Aussagen über Kreuzresistenzmuster, über die Geschwindigkeit der Resistenz-

entwicklung sowie über den epidemiologisch dominierenden Mechanismus nicht ohne weiteres möglich. Drews (26) führte als Beispiel die Chloramphenicol-Resistenz von Staphylokokken an, der im Labor eine eingeschränkte Zellpermeabilität als Resultat eines Mutationsvorganges zugrunde lag, während bei klinischen Isolaten Plasmid-DNA-kodierte Chloramphenicol-inaktivierende Enzyme verantwortlich waren. Klinisch epidemiologisch wichtige Resistenztypen sind nicht unbedingt im Labor reproduzierbar (26).

4.2. Resistenzphänomene bei Anaerobiern

Über das Vorkommen von Resistenzen bei Anaerobiern ist bislang relativ wenig bekannt. Es bleibt also die Frage zu prüfen, ob bei diesen Keimen entsprechend den an Aerobiern gewonnenen Erfahrungen unter der vielseitig betriebenen Chemotherapie im Laufe der Zeit auch eine Empfindlichkeitsänderung zu erwarten ist.
Bacteroides fragilis ist für eine hohe natürliche Resistenz bekannt. Alle Stämme sind gegenüber Polymyxinen unempfindlich (134, 135). Auch Penicilline und Cephalosporine sind bei Bacteroides-Infektionen wirkungslos (24,64,98,124,126,134). Man nimmt an, daß hierzu ß-Laktamase-Enzyme beitragen. Alle zehn von Del Bene und Farrar (24) im Agar-Dilutionstest untersuchten B.-fragilis-Stämme z.B. besaßen eine Cephalosporinase, deren Aktivität in der Reihenfolge Cephalexin, Cephaloglycin, Cephalothin, Cephaloridine anstieg. Pinkus et al. (98) wiesen Penicillinasewirkung bei Bacteroides-Keimen mithilfe der Dünnschichtchromatographie von Penicillin-Hydrolyseprodukten nach. Benzylpenicillin wurde stärker als Ampicillin inaktiviert und dieses stärker als Oxacillin. Anderson und Sykes (1) fanden unter zehn klinischen Isolaten von B.fragilis einen gegen ß-Laktam-Antibiotika ausgesprochen resistenten Stamm, der aus dem Blut eines gerade sieben Tage mit Ampicillin behandelten Patienten isoliert worden war und im Gegensatz zu den nicht resistenten Stämmen ß-Laktamase produzierte. Diese war in der Reihenfolge Ampicillin, Benzylpenicillin und Cephaloridin zunehmend wirksam.
Unter der Voraussetzung, daß die entsprechenden Gene übertragbar sind, könnte B.fragilis als großes Reservoir von Antibiotika-re-

sistenten Organismen im Körper eine Resistenzquelle für andere Bakterien sein. Versuche von Anderson und Sykes (1), die Resistenz von B.fragilis auf E.coli und umgekehrt, sowie von klinischen B.fragilis-Isolaten auf markierte Laborstämme zu übertragen, waren indessen erfolglos.
Auch die Tetrazyklin-Empfindlichkeit ist bei B.fragilis und verwandten Arten rückläufig (18,74,123,135,143). Lange Zeit war dieses Medikament Mittel der Wahl bei Bacteroides-Infektionen gewesen.

4.3. Diskussion der eigenen Untersuchungen und Vergleich mit anderen Arbeiten

Um die Frage zu prüfen, ob sich auch bei Propionibacterium acnes die Entwicklung Antibiotika-resistenter Stämme abzeichnet, sollen nun die Empfindlichkeitsmuster eigener Untersuchungen zusammengefaßt und mit denen früherer Arbeiten verglichen werden.
Die Reihenverdünnungsversuche wurden im Jahre 1975 unternommen. Es wurde die Aktivität von 21 Antibiotika gegenüber 18 in den Jahren 1972 bis 1975 aus pathologischem Material gewonnenen Corynebacterium-acnes-Stämmen getestet.
In der Gruppe der Penicilline imponierte Penicillin G mit MHK-Werten von o,o24 bzw. o,o49 µg/ml durch die beste Wirksamkeit. Um eine sichere bakterizide Wirkung zu erzielen, müssen in vivo zwar 5-2o-fach höhere Konzentrationen aufgebracht werden (58), diese sind aber ohne Schwierigkeiten zu erreichen. Nach i.m.-Injektion von 3oo ooo E einer wäßrigen Lösung von Penicillin-Natrium z.B. kommt es beim normalgewichtigen Patienten nach 15 bis 3o Minuten zu einem Spitzenspiegel von 8 E/ml (≙4,8 µg/ml) (5).
Ampicillin war mit MHK-Werten von o,o98 bzw. o,195 µg/ml etwas schwächer wirksam als Penicillin G. Von Oxacillin waren zur Wachstumshemmung erst Konzentrationen zwischen o,195 und o,78 µg/ml wirksam, Carbenicillin lag im selben Bereich.
Von den Cephalosporinen zeigte Cephalothin den günstigsten Effekt: Die MHK-Werte lagen zwischen o,o24 und o,o98 µg/ml. In vivo müssen 2-4-fach höhere Werte erreicht werden (58), jedoch erzeugen schon 1ooo mg Cephalothin i.m. verabreicht nach ca. 1 Stunde ma-

ximale Serumspiegel von 15 bis 24 µg/ml (5), und in höheren Dosen lassen sich mit Cephalosporinen Blutspiegel bis 64 µg/ml erreichen (124).
Deutlich schwächer als das Cephalothin wirkten Cephazolin und Cephalexin mit wachstumshemmenden Konzentrationen von o,195 bzw. o,39 µg/ml.
Minocyclin erwies sich als die wirksamste Substanz der Tetrazyklin-Gruppe. Die MHK-Werte von o,o24 und o,o49 µg/ml lagen günstiger als die von Doxycyclin (o,195 und o,39 µg/ml) und von Tetracyclin (o,195 bis o,78 µg/ml). Die In-vitro-Überlegenheit des Doxycyclin gegenüber Tetracyclin wird in der praktischen Anwendung durch höhere erreichbare Tetracyclin-Blutspiegel ausgeglichen (6,25 im Gegensatz zu 2,5 µg/ml) (18).
Ebenfalls gut empfindlich zeigten sich die P.acnes-Stämme gegenüber Fusidinsäure. Die Hemmwerte lagen zwischen o,39 und 1,56 µg/ml, also um eine Stufe höher als beim Tetracyclin.
Die aus der Gruppe der Chloramphenicole untersuchten Substanzen Chloramphenicol und Thiamphenicol wiesen in vitro Hemmkonzentrationen von o,39 bzw. o,78 µg/ml mit Verschiebungen um jeweils eine Stufe nach oben und unten auf. Der mittlere therapeutische Serumspiegel für Chloramphenicol liegt bei 5 bis 2o µg/ml (58), so daß man bei den Teststämmen von guter Chloramphenicol-Empfindlichkeit sprechen kann.
Auch Erythromycin scheint ein wirksames Mittel gegen anaerobe Corynebakterien zu sein. Es wurden MHK-Werte von o,o12 bis o,o49 µg/ml ermittelt. Eine durchschnittliche maximale Serumkonzentration von 2,3 µg/ml ist schon nach der Gabe von o,25 g Substanz zu erwarten (99).
Fast ebenso erfolgreich war Clindamycin, ein 7-chloro-7-deoxy-lincomycin-Analogon (3), mit MHK-Werten von o,o24 bis o,o98 µg/ml. Orale Einnahme von 25o bzw. 45o mg erzielt Serumhöchstspiegel von 3,1 bzw. 6,8 µg/ml, nach Gabe von 3oo mg Clindamycin i.m. finden sich bis zu 4,8, nach 3oo mg i.v. bis zu 5,3 µg Substanz pro ml Serum (129).
Von Lincomycin wurden in vitro höhere Konzentrationen zur Wachstumshemmung benötigt als von Clindamycin (o,o49 bis o,39 µg/ml), dabei schwankten die Werte über vier Teststufen. Aber auch dieses

Medikament ist zur Bekämpfung von C.acnes-Infektionen gut geeignet: Nach oraler Gabe von 5oo mg alle sechs Stunden hat man gewöhnlich Serumhöchstspiegel von ca. 3 µg/ml; i.m.-Verabreichung von 6oo mg bewirkt einen durchschnittlichen Serumhöchstwert von 11,6 µg/ml (54), i.v.-Gabe von 6oo mg bis zu 15 µg/ml (127). Ausgesprochen gute Wirksamkeit ist nach den vorgenommenen Resistenzbestimmungen dem Rifampicin zuzuschreiben. Die meisten Teststämme waren bereits gegenüber o,oo3 µg Substanz/ml empfindlich, bei o,oo6 µg/ml stellten alle Bakterien ihr Wachstum ein. Die therapeutischen Serumspiegel liegen bei 2 bis 8 µg/ml, somit ist diese in früheren Zeiten der antituberkulösen Therapie vorbehaltene Substanz zur Behandlung C.acnes-bedingter Infektionen bestens geeignet (58).
Die ausgeprägteste Resistenz unter allen untersuchten Antibiotika ergab sich bei den Aminoglykosiden und beim Polymyxin B: Streptomycin und Gentamycin wirkten erst bei Konzentrationen um 6,25 µg/ml wachstumshemmend, von Tobramycin mußten bei großer Streubreite sogar Konzentrationen bis 1oo µg/ml aufgebracht werden. Beim Polymyxin lagen die MHK-Werte zwischen 6,25 und 5o µg/ml. Nach diesen Ergebnissen muß man die untersuchten Corynebakterien gegenüber Aminoglykosiden und Polymyxin B praktisch als resistent ansehen. Mit Streptomycin ließen sich zwar noch Serumkonzentrationen von 1o bis 25 µg/ml aufbringen (58), die erreichbaren therapeutischen Spiegel von Gentamycin (2 bis 8 µg/ml) und Polymyxin B (2 bis 5 µg/ml) (58) sind jedoch, vergleicht man sie mit den ermittelten MHK-Werten, keinesfalls ausreichend.

Will man die eigenen Untersuchungsergebnisse mit den Arbeiten anderer Autoren vergleichen, so ist dies nur bedingt möglich, da man sich bislang bei der Antibiotikaempfindlichkeitsprüfung von Anaerobiern auf keine standardisierte Methode geeinigt hat. Aufgrund unterschiedlicher Nährböden, Inokulumkonzentrationen und Bebrütungszeiten, durch Aktivitätsverluste der Chemotherapeutika in Abhängigkeit von Temperatur, Zeit und pH-Wert des Wachstumsmediums (58) können sich nennenswerte MHK-Wert-Unterschiede ergeben. In der vorliegenden Arbeit wurde, wie im Kapitel "Material und Methodik" beschrieben, mit einer relativ hohen initialen Keimzahl operiert ($1o^8$/ml Thioglykolatbouillon). Die Notwendig-

keit dazu ergibt sich aus dem Wachstum der anaeroben Keime, das durch hohe initiale Keimzahlen verbessert sird. Nachdem die Corynebakterien in Rosenowbouillon zur Vermehrung gebracht worden waren, wurden sie für den Reihenverdünnungsversuch in Thioglykolatbouillon, einen weniger günstigen Nährboden überimpft. Eine vergleichsweise hohe initiale Keimdichte sollte auch in diesem nicht idealen Medium ein Wachstum garantieren. Rosenowbouillon ist wegen möglicher Ablesefehler in Zusammenhang mit ihrer natürlichen Trübung für Reihenverdünnungsversuche weniger geeignet (29).

Zwei Arbeiten, die im methodischen Vorgehen mit den eigenen Untersuchungen in allen Punkten übereinstimmen, sollen zunächst zum Vergleich herangezogen werden (58,67):
Jordan (58), der die Empfindlichkeit von 2o C.acnes-Stämmen gegen die gleichen Antibiotika (bis auf Thiamphenicol, Doxycyclin und Tobramycin) testete, kam zu ganz ähnlichen Ergebnissen: gute Wirksamkeit von Penicillinen mit Penicillin G und von Cephalosporinen mit Cephalothin an der Spitze, ebenso von Lincomycin, Minocyclin, Clindamycin und insbesondere auch Erythromycin, ausgezeichnete Testergebnisse bei Rifampicin. Auch die befriedigenden Resultate in Bezug auf Tetracyclin, Chloramphenicol und Fusidinsäure und die Resistenz gegenüber Aminoglykosiden und Polymyxin B stimmen mit den eigenen Untersuchungen überein. Die MHK-Werte sind fast identisch, unterschiedlich sind deren Streubreiten bei Minocyclin und Clindamycin: Während Jordan jeweils sieben verschiedene MHK-Werte ermittelte, wurden bei den vorliegenden Reihenverdünnungsversuchen bei Minocyclin zwei, bei Clindamycin drei verschiedene Stufen abgelesen. Bei den anderen Chemotherapeutika traten in Bezug auf die Streuung der minimalen Hemmkonzentrationen nur sehr geringfügige Unterschiede auf.
Das gleiche gilt für die Laborversuche von Köster (67), durch den die erwähnten Ergebnisse weitestgehend bestätigt werden. In seiner Arbeit wurden die gleichen Antibiotika wie in der vorliegenden Arbeit untersucht in ihrer Wirksamkeit gegenüber 16 P.acnes- und 2 P.avidum-Stämmen. Köster kam mit seinen MHK-Werten auf Differenzen von maximal einer Stufe nach oben und unten, verglichen mit den MHK-Werten der eigenen Untersuchung. Ledig-

lich bei Lincomycin ließ sich ein Bakterienstamm erst von 1,56 µg/ml beeinflussen, während alle in der vorliegenden Untersuchung verwandten Keime gegenüber o,39 µg/ml Lincomycin empfindlich waren. Außerdem wirkten in der Studie Kösters Gentamycin-Konzentrationen von 12,5 µg/ml bakterizid auf alle Stämme, während das Wachstum der eigenen Keime erst bei achtmal höheren Konzentrationen dieses Medikamentes beeinflußt wurde.
Auch die Berücksichtigung anderer Arbeiten unterschiedlicher Testmethoden bestätigt, daß die Antibiotika-Empfindlichkeit von C.acnes weitgehend konstant ist.
Viele Autoren berichteten z.B. über die gute Wirksamkeit von Penicillinen bei Empfindlichkeitstestungen und im klinisch therapeutischen Gebrauch, entweder allein (2o,51,59,8o,99,12o,131), oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika (56,11o,13o). Auch die abfallende Wirksamkeit in der Reihenfolge Penicillin G - Ampicillin - Oxacillin und Carbenicillin wurde durch andere Arbeiten bekräftigt (2,51,131). In Abweichung von den eigenen Untersuchungen fanden einige Autoren allerdings auch Penicillin-resistente Stämme von C.acnes (9,9o) und anaeroben Diphtheroiden allgemein (59,62,74,75,76).
Ausnahmslos gute Cephalosporin-Empfindlichkeit scheint bei C.(P.) acnes die Regel zu sein (51,59,8o,124,131). In den eigenen Untersuchungen war Cephalothin dem Cephazolin und Cephalexin überlegen. Diese Ergebnisse finden Entsprechung in den Arbeiten von Hoeffler et al. (51), Tally et al. (124) und Wang et al. (131), die Cephalothin als die aktivste und Cephalexin als die am wenigsten wirksame Substanz fanden.
Auch den Tetrazyklinen wurde von allen Autoren gute bis hervorragende Wirksamkeit bescheinigt (18,45,51,74,75,8o,99,12o,128, 131). Die in den eigenen Versuchen gefundene Überlegenheit von Minocyclin über Doxycyclin und die noch etwas ungünstiger gelegenen MHK-Werte von Tetracyclin sind bereits bekannt (18,51). Ebenso findet die in der vorliegenden Untersuchung festgestellte gute Chloramphenicol-Aktivität Entsprechung in der Literatur (2, 51, 74,8o,99,12o,131). Die Thiamphenicol-Empfindlichkeit von 54 geprüften C.acnes-Stämmen stand der von Chloramphenicol fast nicht nach (14o).

Übereinstimmung herrscht auch darüber, daß Erythromycin zu den effektivsten Mitteln gegenüber P.acnes zählt (2,51,99,131). Kaplan und Weinstein (59) berichteten von einem Patienten mit bakterieller Hepatitis durch anaerobe Diphtheroide, bei dem nach erfolgloser Penicillin-Behandlung eine Erythromycin-Therapie Heilung brachte, und von einem zweiten Patienten, dessen durch anaerobe Diphtheroide verursachte Endocarditis nicht auf Cephalothin, aber auf Erythromycin ansprach (59). Lediglich Martin et al. (8o) fanden unter 6o1 Anaerobiern einige wenige resistente Stämme. Aus der Arbeit geht allerdings nicht hervor, ob sich unter diesen einer der 16 untersuchten C.acnes-Stämme befand. Auch von Lincomycin und Clindamycin wurden günstige therapeutische Effekte bei P.acnes und Anaerobiern allgemein berichtet, wobei wie in den vorliegenden Untersuchungen Clindamycin überlegen war (2,3,35,51,8o,126,131).
Ebenso ist die ausgezeichnete mit Penicillin G und Erythromycin vergleichbare Rifampicin-Wirksamkeit schon aus anderen Untersuchungen bekannt (51,8o).
Zwar gibt es einige Berichte über Aminoglykosid-empfindliche anaerobe Corynebakterien (69,74,75), allgemein gilt jedoch, daß diese Medikamente gegenüber Anaerobiern kaum Wirkung entfalten (36,51,8o,99,12o,131,134).

Es stellt sich die Frage, ob sich auch bei C.acnes der Trend zur Entwicklung von Antibiotika-Resistenzen abzeichnet. Zur Beantwortung bietet es sich an, methodisch gleichartige Untersuchungen mit Stämmen, die in den vergangenen Jahren isoliert wurden, miteinander zu vergleichen. Auf diese Weise könnte eine im Laufe der Zeit stattgefundene Resistenzentwicklung festgestellt werden.
In der vorliegenden Arbeit, in der von Jordan (58) und in den Untersuchungen Kösters (67) sind insgesamt getestet worden: 2 C. acnes-Stämme, die 1964 isoliert wurden, 1o C.acnes- und 2 C.avidum-Stämme aus dem Jahre 1971, 9 C.acnes-Stämme von 1972, 6 von 1973, 18 aus dem Jahre 1974, und 8, die 1975 isoliert wurden. Dabei zeigt sich, daß die Empfindlichkeitsmuster der Bakterien recht konstant sind. Unter den in einem Zeitraum von 11 Jahren isolierten Stämmen gab es auch bei den zuletzt gewonnenen Keimen

keine Unempfindlichkeit gegen eines der wirksamen Antibiotika. Die Isolierungsjahrgänge der Stämme verteilten sich auf alle Verdünnungsstufen.
Auch in anderen neueren Arbeiten waren C.acnes-Stämme gegenüber allen gebräuchlichen Antibiotika bis auf die Aminoglykoside empfindlich. So bei den Untersuchungen von Hoeffler et al. (51) aus dem Jahre 1976, die 38 C.acnes-Stämme und weitere verwandte Keime im Agardilutionstest gegen 32 Antibiotika testeten, und in der Arbeit von Wang et al. (131) aus dem Jahre 1977, die die Wirksamkeit von 17 Antibiotika gegenüber 96 Isolaten von P.acnes, ebenso im Agardilutionsversuch, beschrieben.
Warum bei C.acnes die sonst so verbreitete Tendenz zur Resistenzentwicklung nicht erkennbar wird, ist noch nicht bekannt. Denkbar wäre, daß bei diesen Bakterien Resistenzplasmide und chromosomale Mutationen seltener auftreten, daß die Übertragung von Resistenzeigenschaften seltener gelingt oder daß Letalmutanten besonders häufig sind.

4.4. Therapie C.acnes-bedingter Infektionen

Obwohl bei Therapie mit den normalerweise wirksamen Antibiotika also ein Mißerfolg unwahrscheinlich ist, sollte doch, wenn immer möglich, der antibiotischen Therapie eine Resistenzbestimmung vorangehen, hängt doch der weitere Verlauf von Sepsis und Endocarditis, Lungeninfekten, Peritonitis und Meningitis ganz vom gezielten chemotherapeutischen Vorgehen ab.
Wegen des raschen und zuverlässigen Wirkungseintrittes, seiner geringen Nebenwirkungsquoten von o,5 bis 3 % (5) und der niedrigen Therapiekosten ist Penicillin G bei Infektionen durch C.acnes Mittel der Wahl. Wegen seiner bakteriziden Eigenschaften ist es speziell bei Endocarditis und anderen Zuständen mit geschwächter Immunabwehr angezeigt (5,33). In Knochen, ZNS, serösen Höhlen und eitrigen Ergüssen ist die Verteilung von Penicillinen nicht befriedigend. Allerdings fördert eine Meningitis den Übertritt in den Liquor, jedoch ist in diesem Fall auch die Gefahr neurotoxischer Nebenwirkungen größer (5,132).
Von den Cephalosporinen kommt in erster Linie das Cephazolin in

Frage. Im Gegensatz zum Cephalothin, das nur i.v. verabreicht werden sollte, hat sich beim Cephazolin wegen der geringen lokalen Schmerzreaktion die intramuskuläre Applikation bewährt. Wegen der günstigen Halbwertszeit und des höheren freien Serumspiegels ist es dem Cephalothin vorzuziehen. Cephalexin kommt wegen seiner guten, relativ nahrungsunabhängigen intestinalen Resorption zur oralen Therapie von leichten und mittelschweren Infektionen in Frage (5).

Anders als Penicilline und Cephalosporine sind die Tetrazykline auch gegen L-Formen wirksam (132). Die Verteilung in Gewebe und Exsudate, insbesondere bei Sinusitis und Mittelohrinfektionen, und die Diffusion in den Liquor sind vor allem bei den neueren Derivaten Doxycyclin und Minocyclin ausgezeichnet (5,18,132). Eingeschränkt wird ihre Verwendbarkeit durch die lediglich bakteriostatische Wirksamkeit und die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen. Intravenöse Verabreichung kommt nur bei vitaler Indikation in Frage, wenn ein Tetrazyklin das einzig wirksame Medikament ist (5). In der Schwangerschaft, im Säuglings- und Kleinkindesalter, und bei fortgeschrittenem Leberschaden sollte, wenn möglich, von einer Tetrazyklintherapie abgesehen werden. Minocyclin sollte bei ambulanten Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden. Es wurde über reversible Schwindelzustände berichtet (5). Minocyclin und Doxycyclin sind durch gute nahrungsunabhängige Resorption und eine lange Halbwertszeit ausgezeichnet. Sie können deshalb in niedrigen Konzentrationen oral verabreicht werden. Hierbei halten sich die gastrointestinalen Nebenwirkungen in Grenzen (5).

Aufgrund der möglichen irreversiblen hämatotoxischen Schäden kommt Chloramphenicol nur bei lebensbedrohlichen Infektionen in Frage, wenn besser verträgliche Antibiotika kontraindiziert oder nicht wirksam sind (5), z.B. bei Meningitis. Chloramphenicol passiert auch die nicht entzündeten Meningen (132). Aufgrund seines breiten Wirkungsspektrums kann Chloramphenicol, ebenso wie Tetrazykline, Lincomycin, Clindamycin und Erythromycin, auch bei anaeroben Mischinfektionen indiziert sein. Das nahe verwandte Thiamphenicol schädigt zwar auch reversibel die Erythropoese, irreversible Hämatotoxizität wurde aber bisher nicht be-

kannt (132). Bei ähnlich großer Anaerobierwirksamkeit wie Chloramphenicol stellt das Thiamphenicol zu diesem eine gute Alternative dar (14o).
Gut verträglich ist das Erythromycin, dem eine starke Gewebepenetration und Diffusion in Körperflüssigkeiten nachgesagt wird (Ausnahme: ZNS). Es zählt mit Penicillin und Cephalosporinen zu den Mitteln der Wahl bei Infektionen durch Diphtheroide (59). Zur Behandlung kindlicher Infektionen ist es eines der am besten geeigneten Antibiotika. Nebenwirkungen - meist in Form gastrointestinaler Beschwerden - treten nur in 2 bis 3 % der Fälle auf (5).
Bei gemischten anaeroben Infektionen sind Lincomycin und besonders Clindamycin ausgezeichnet wirksam (2,3,5,35,8o). Ein Doppelblindversuch zur Antibiotikatherapie bei intraabdominellen posttraumatischen Infektionen ergab einen signifikanten Anstieg von Anaerobier-Isolaten bei Cephalothin-behandelten gegenüber Clindamycin-behandelten Patienten. Auch septische Komplikationen durch anaerobe Keime, in erster Linie B.fragilis, traten bei der ersten Patientengruppe häufiger auf (126). Die Verteilung im Gewebe ist bei beiden Lincomycinen gut, therapeutische Dosen sind auch in Körperflüssigkeiten und Knochen erreichbar (3), allerdings nicht im Liquor (3,5,135). Obwohl Clindamycin allgemein gegen empfindliche Keime aktiver ist als Lincomycin (2,3), sind seine Spiegel im Knochenmark weniger hoch als beim Lincomycin (3), das in der Osteomyelitistherapie Anwendung findet.
Trotz ihrer guten Wirksamkeit sind die beiden Sustanzen nur als Reserveantibiotika einzuschätzen. Grund hierfür sind die unerwünschten Wirkungen, unter denen die schwere pseudomembranöse Colitis - in einzelnen Fällen mit letalem Ausgang - ganz im Vordergrund steht (5,119,132). Ihre Häufigkeit wird bei Clindamycin mit Werten zwischen 2,5 und 12 % angegeben (5), bei Lincomycin soll diese gefährliche Nebenwirkung seltener sein.
Auch Rifampicin sollte trotz seiner hervorragenden Wirkung auf C.acnes und Anaerobier allgemein, seiner bakteriziden Eigenschaften und der günstigen Liquorspiegel (132) mit Vorsicht verordnet werden. Zu den Nebenwirkungen zählen unter anderem Leberschädigung, Immunthrombopenie und allergische Nephritis (5,132).

Aminoglykoside finden in der Therapie C.acnes-bedingter Infektionen keine Anwendung.

Bei der Therapie der Akne vulgaris kommt es in erster Linie auf die Penetrationsfähigkeit des Antibiotikums in die Haut an. Aus diesem Grunde stehen die Tetrazykline (45,69,9o,99,12o,128) an erster Stelle vor den in vitro überlegenen Penicillinen, von denen allerdings auch Heilerfolge berichtet werden (4,9o,99,12o). Tetrazykline reichern sich im Basalzellager der Haut, im Epithel von Haarfollikeln und in Talgdrüsen an (21,69,78,128), so daß die zur Aknetherapie notwendige systemische Dauertherapie - nach Therapieabschluß kommt es kurzfristig zum Rezidiv (45,90) - in niedrigen Dosen durchgeführt werden kann (45,12o). Goltz und Kjartansson (45) stellten einen signifikanten Abfall der Bakterienzahl um 5o % und eine damit einhergehende klinische Besserung nach zweiwöchiger Therapie mit 2 mal täglich 25o mg und anschließender vierwöchiger Therapie mit 1 mal täglich 25o mg Tetracyclin fest. Die Unschädlichkeit einer Tetrazyklin-Langzeittherapie ist jedoch nicht erwiesen. In einer Studie von Sauer (zit. nach (5)) aus dem Jahre 1976 an 325 Patienten, die mindestens drei Jahre lang zwischen 5oo und 1ooo mg Tetracyclin täglich eingenommen hatten, ergaben sich Hinweise auf mögliche hepatotoxische und renale Nebenwirkungen, denen noch weiter nachgegangen werden muß. Eine Alternative zur Tetrazyklin-Therapie wäre möglicherweise eine Behandlung mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol. Dieser Kombination wird nach In-vitro-Versuchen ein günstiger Einfluß auf C.acnes nachgesagt (51,69,147). Wolf (147) vermutete einen synergistischen potenzierenden Effekt. Lentze (69) berichtete über gute Penetrationsfähigkeit in die Haut, so daß eine Langzeittherapie der Akne mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol durchaus denkbar wäre (147). Bordáčová und Výmola (9) schlugen wegen der ausgezeichneten In-vitro-Wirksamkeit des Bacitracin und dessen bakterizider Eigenschaften vor, das Therapieschema der Akne vulgaris durch lokale Bacitracin-Applikation zu ergänzen.
Zur Behandlung der durch C.acnes verursachten Infektionen sei noch ergänzt, daß lokalisierte Abszesse als möglicher Ausgangspunkt für weitere Streuungen durch Inzision, Punktion u.s.w. chirurgisch entfernt werden müssen (19,33,47,61,76).

V. ZUSAMMENFASSUNG

In den letzten Jahren wurde auch bei anaeroben Keimen immer häufiger über das Auftreten von Resistenzphänomenen berichtet. Da man heute weiß, daß durch anaerobe Corynebakterien verursachte Infekte häufiger und bedeutungsvoller sind als zunächst angenommen, interessierte die Frage, ob sich auch bei diesen Keimen die Entwicklung Antibiotika-unempfindlicher Stämme abzuzeichnen beginnt.

In einer Empfindlichkeitstestung von 18 Stämmen der Spezies Propionibacterium (Corynebacterium) acnes aus den Jahren 1972 bis 1975 gegenüber 21 Antibiotika mit Hilfe von Reihenverdünnungsversuchen konnte nachgewiesen werden, daß die untersuchten Keime gegenüber allen gebräuchlichen Chemotherapeutika bis auf Aminoglykoside und Polymyxin B in therapeutischen Dosen empfindlich sind. Die wirksamste Substanz war Rifampicin, danach kamen in absteigender Reihenfolge Penicillin G, Minocyclin, Erythromycin, Cephalothin, Clindamycin, Ampicillin, Cephazolin, Cephalexin, Doxycyclin, Lincomycin, Oxacillin, Carbenicillin, Tetracyclin, Chloramphenicol, Fusidinsäure, Thiamphenicol, Streptomycin, Gentamycin, Polymyxin B und Tobramycin. Die Unwirksamkeit von Aminoglykosidantibiotika in Bezug auf Anaerobier ist bereits beschrieben worden. Vergleicht man die Resultate der vorliegenden Arbeit mit den Empfindlichkeitsmustern anderer in der Literatur beschriebener Untersuchungen, insbesondere auch solcher mit gleichartigem methodischem Vorgehen, so läßt sich kein Trend zur Resistenzentwicklung feststellen. Warum diese bei anderen Bakterienarten so verbreitete Tendenz bei den genannten Keimen nicht erkennbar wird, ist noch nicht erklärt. Denkbar wäre, daß bei ihnen Resistenzplasmide und chromosomale Mutationen weniger häufig auftreten, daß die Übertragung von Resistenzeigenschaften seltener gelingt oder daß Letalmutanten auftreten.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. ANDERSON, J.D., R.B. SYKES:
   Characterisation of a beta-lactamase obtained from a strain of Bacteroides fragilis resistant to beta-lactam antibiotics.
   J.Med.Microbiol. 6 : 2o1-2o6 (1973)

2. BARTLETT, J.G., S.M. FINEGOLD:
   Anaerobic pleuropulmonary infections.
   Medicine 51 : 413-45o (1972)

3. BARTLETT, J.G., V.L. SUTTER, S.M. FINEGOLD:
   Treatment of anaerobic infections with lincomycin and clindamycin.
   New Engl.J.Med. 287 : 1oo6-1o1o (1972)

4. BECKER, F.T.:
   The acne problem.
   Arch.Derm.Syph. 83 : 173-183 (1967)

5. BECKER, W., U.M. MOEBIUS, H.W. SCHMITT:
   Transparenztelegramm 78/1
   Westkreuz, Berlin/Bonn (1978)

6. BEERENS, H.:
   Etude comparative de six souches de bactéries anaérobies non sporulées.
   Ann.Inst.Pasteur 84 : 1o26-1o32 (1953)

7. BERGEY, D.H.:
   Manual of determinative bacteriology.
   1st edition, Williams and Wilkins Co., Baltimore (1923)

8. BLOUNT, J.G.:
   Bacterial endocarditis.
   Amer.J.Med. 38 : 9o9-922 (1965)

9. BORDACOVA, J., F. VYMOLA:
   Die Empfindlichkeit von Corynebacterium acnes gegen Antibiotika.
   Arzneim.Forsch. 19 : 386-388 (1969)

1o. BORNSTEIN, D.L., A.N. WEINBERG, M.N. SWARTZ, L.J. KUNZ:
   Anaerobic infections - review of current experience.
   Medicine 43 : 2o7-231 (1964)

11. BROUSTET, P., J. BRISOU, C. BERGE:
   Corynebacterium endocarditis, étude de deux souches.
   Ann.Inst.Pasteur 81 : 686-687 (1951)

12. BRZIN, B.:
   Studies on the Corynebacterium acnes.
   Acta path.microbiol.Scand. 6o : 599-6o8 (1964)

13. BURMAN, L.G.:
   R-plasmid transfer and its response to nalidixic acid.
   J.Bact. 131 : 76-81 (1977)

14. BURT, S.J., D.R. WOODS:
Evolution of transferable antibiotic resistance in coliform bacteria from remote environments.
Antimicrob.Agents Chemother. 10 : 567-568 (1976)

15. CAROLI, J., C. JULIEN:
La maladie de Whipple. Conception actuelle de sa cause, de son diagnostic et de son traitement.
Rev.Prat. 15 : 559-568 (1965)

16. CAROLI, J., A.R. PREVOT, C. JULIEN, M. SEBALD, J. ETEVE:
Contribution à l'étiologie et au traitement de la maladie de Whipple.
C.R.Acad.Sci. 256 : 329-337 (1963)

17. CHOPRA, J.:
Mechanisms of resistance to fusidic acid in Staphylococcus aureus.
J.gen.Microbiol. 96 : 229-238 (1976)

18. CHOW, A.W., V. PATTERN, L.B. GUZE:
Comparative susceptibility of anaerobic bacteria to minocycline, doxycycline, and tetracycline.
Antimicrob.Agents Chemother. 7 : 46-49 (1975)

19. CHRIST, P.:
Über Erkrankungen durch anaerobe, nicht sporenbildende Bakterien.
Dtsch.Arch.klin.Med. 203 : 186-200 (1956)

20. CRADDOCK, S.:
Use of penicillin in cultivation of the acne bacillus.
Lancet 1 : 558-559 (1942)

21. CULLEN, S.I., R.G. CROUNSE:
Cutaneous pharmacology of the tetracyclines.
J.Invest.Dermatol. 45 : 263-268 (1945)

22. CUNNINGHAM, W.F.:
The status of diphtheroids with special reference to Hodgkin's disease.
Am.J.med.Sci. 153 : 406-412 (1917)

23. DATTA, N., R.W. HEDGES:
Trimethoprim resistance conferred by W plasmids in Enterobacteriaceae.
J.gen.Microbiol. 72 : 349-355 (1972)

24. DEL BENE, V.E., W.E. FARRAR Jr.:
Cephalosporinase activity in Bacteroides fragilis.
Antimicrob.Agents Chemother. 3 : 369-372 (1973)

25. DOUGLAS, H.C., S.E. GUNTER:
The taxonomic position of Corynebacterium acnes.
J.Bact. 52 : 15-23 (1946)

26. DREWS, J.:
Parameters of acquired resistance and their role in the evaluation of new chemotherapeutic drugs.
Infection 4 : 61-69 (1976)

27. DUNSMORE, C.L., K.L. PIM, J.C. SHERRIS:
Observations on the inactivation of chloramphenicol by chloramphenicol-resistant staphylococci.
Antimicrob.Agents Chemother. 3 : 500-506 (1963)

28. EBERSON, F.:
A bacteriologic report of the diphtheroid organisms with special reference to Hodgkin's disease.
J.Inf.Dis. 23 : 1-41 (1918)

29. EDELMANN, M.:
Untersuchungen über die Antibiotikaempfindlichkeit von Bacteroides-, Fusobacterium- und Sphaerophorus-Arten.
Inauguraldissertation, Bonn 1973

30. EMBDEN, van, J.D.A., H.W.B. ENGEL, B. van KLINGEREN:
Drug resistance in group D streptococci of clinical and nonclinical origin: prevalence, transferability, and plasmid properties.
Antimicrob.Agents Chemother. 11 : 925-932 (1977)

31. EVANS, C.A., W.M. SMITH, E.A. JOHNSTON, E.R. GIBLETT:
Bacterial flora of the normal human skin.
J.Invest.Dermatol. 15 : 305-324 (1950)

32. EVERETT, E.D., T.C. EICKHOFF, R.H. SIMON:
Cerebrospinal fluid shunt infections with anaerobic diphtheroids (Propionibacterium species).
J.Neurosurg. 44 : 580-584 (1976)

33. FELNER, J.M., V.R. DOWELL Jr.:
Anaerobic bacterial endocarditis.
New Engl.J.Med. 283 : 1188-1192 (1970)

34. FINEGOLD, S.M.:
Anaerobic bacteria in human disease.
Academic Press, New York/San Francisco/London 1977

35. FINEGOLD, S.M., N.E. HARADA, L.G. MILLER:
Lincomycin : activity against anaerobes and effect on normal human fecal flora.
Antimicrob.Agents Chemother. 4 : 659-667 (1965)

36. FINEGOLD, S.M., D.J. POSNICK, L.G. MILLER, A.B. MILLER:
Sensitivity of major Bacteroides groups to antibacterial agents.
Bact.Proc. 23 : 64-65 (1965)

37. FLEISHER, M.S.:
Significance of diphtheroid microorganisms in blood cultures from human beings.
Amer.J.med.Sci. 224 : 548-553 (1952)

38. FREINKEL, R.K., J.S. STRAUSS, S.Y. YIP, P.E. POCHI:
Effect of tetracycline on the composition of sebum in acne vulgaris.
New Engl.J.Med. 273 : 850-854 (1965)

39. FUNATSU, G., H.G. WITTMANN:
Location of amino acid replacements in protein S 12 isolated from E. coli mutants resistant to streptomycin.
J.molec.Biol. 68 : 547-550 (1972)

40. GIERHAKE, F.W.:
Postoperative Wundheilungsstörungen.
Springer, Berlin/Heidelberg/New York 1970

41. GIERHAKE, F.W.:
Sporenlose Anaerobier. Klinische Bedeutung und Probleme der Diagnostik.
Therapiewoche 39 : 4213-4216 (1974)

42. GILCHRIST, T.C.:
A bacteriological and microscopical study of over three hundred vesicular and pustular lesions of the skin, with a research upon the etiology of acne vulgaris.
John Hopk.Hosp.Rep. 9 : 409-430 (1900)

43. GILCHRIST, T.C.:
The etiology of acne vulgaris.
J.cutaneous Dis. 21 : 107-120 (1903)

44. GIUDICE, L.D., A. BRUNNER:
Chromosomal and extrachromosomal inheritance of erythromycin-resistance in the "Petite-Negative" yeast Kluyveromyces lactis.
Mol.Gen.Genet. 152 : 325-329 (1977)

45. GOLTZ, R.W., S. KJARTANSSON:
Oral tetracycline treatment on bacterial flora in acne vulgaris.
Arch.Derm. 93 : 92-100 (1966)

46. GRABER, C.D., L.S. HIGGINS, J.S. DAVIS:
Seldom encountered agents of bacterial meningitis.
JAMA 192 : 956-960 (1965)

47. GRUMBACH, A.:
Die Ristellosen, Ramibakteriosen, Vibriosen, Sphaerophorosen und Corynebakteriosen.
In: Die Infektionskrankheiten des Menschen und ihre Erreger. Hrsg.: A. Grumbach und W. Kikuth
Bd.II, S. 1073-1088, Thieme,Stuttgart 1958

48. GRUMBACH, A., H.W. HOTZ:
Bacillus anaerobius diphtheroides als Erreger einer Septicopyämie.
Schweiz.Z.Path.Bakt. 2 : 230-239 (1939)

49. HAYMANN, L.:
Die Verwicklungen bei der akuten Tonsillitis.
Münch.Med.Wschr. 2 : 55-59, 3 : 107-111 (1933)

50. HITCHKOCK, E.:
Subdural empyema. A review of 29 cases.
J.Neurosurg.Psychiat. 27 : 422-425 (1964)

51. HOEFFLER, U., H.L. KO, G. PULVERER:
Antimicrobial susceptibility of Propionibacterium acnes and related microbial species.
Antimicrob.Agents Chemother. 10 : 387-394 (1976)

52. HOFFMANN, K., F.W. GIERHAKE:
Postoperative Wundinfektionen durch Anaerobier.
Dtsch.med.Wschr. 93 : 1888-1890 (1968)

53. HOFFMANN, K., F.W. GIERHAKE:
Wundheilungsstörungen bei aseptischen Eingriffen.
Münch.Med.Wschr. 110 : 371 (1968)

54. HOLLOWAY, W.J., E.G. SCOTT:
Clinical experience with lincomycin.
Am.J.Med.Sci. 249 : 691-695 (1965)

55. HOUDECEK, E.E.:
Sepsis nach Angina.
Pract.Otorhinolaryngol. 1 : 317-319 (1938)

56. JOHNSON, W.D., D. KAYE:
Serious infections caused by diphtheroids.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 174 : 568-576 (1970)

57. JOLY, B., R. CLUZEL, Ph. HENRI, J. BARJOT:
La résistance de Pseudomonas aux antibiotiques et aux métaux lourds: CMI et transferts.
Ann.Microbiol.(Inst.Pasteur) 127 B : 57-68 (1976)

58. JORDAN, T.:
Die Empfindlichkeit von 20 Stämmen der anaeroben Spezies Corynebacterium (Propionibacterium) acnes gegen 18 Antibiotika.
Inauguraldissertation, Bonn 1975

59. KAPLAN, K., L. WEINSTEIN:
Diphtheroid infections of man.
Ann.intern.Med. 70 : 919-929 (1962)

60. KASSEL, R., A. ROTTINO:
Significance of diphtheroids in malignant disease studied by germ-free techniques.
Arch.Int.Med. 96 : 804-808 (1955)

61. KAYSER, F.H.:
Mechanismus der Resistenz gegen Chemotherapeutika bei Bakterien.
In: Folia chemotherapeutica
Hoffmann-La Roche AG, Basel 1977

62. KAYSER, F.H.:
Nicht sporenbildende Anaerobier.
In: Die Infektionskrankheiten des Menschen und ihre Erreger. Hrsg.: A. Grumbach, W. Kikuth und O. Bonin
Bd.II, S. 1175-1176, Thieme, Stuttgart 1969

63. KIRSCHBAUM, J.O., A.M. KLIGMAN:
The pathogenetic role of Corynebacterium acnes in acne vulgaris.
Arch.Derm. 88 : 832-833 (1963)

64. KISLAK, J.W.:
The susceptibility of B. fragilis to 24 antibiotics.
J.Infect.Dis. 125 : 295-298 (1975)

65. KONO, M., T. KASUGA, J. MITSUHASHI:
Drug resistance of staphylococci. IV. Resistance patterns of some macrolide antibiotics in Staphylococcus aureus isolated in the United States.
Jap.J.Microbiol. 10 : 109-113 (1966)

66. KOURILSKY, R., R. PIERON, Cl. DEMAY, B. LETAC, S. KOURILSKY:
A propos d'un cas de septicémie à Corynebacterium anaerobium.
Sem.Hop. 41 : 1408-1412 (1965)

67. KÖSTER, B.:
Das Chemotherapeutika-Empfindlichkeitsverhalten von Propionibacterium (Corynebacterium) acnes- und Propionibacterium (Corynebacterium) avidum-Stämmen aus den Jahren 1964 bis 1972.
Inauguraldissertation, Bonn (in Vorbereitung)

68. LAUFS, R., P.-M. KAULFERS, G. JAHN:
Infektiöse Antibiotikaresistenz bei Haemophilus influenzae.
Dtsch.med.Wschr. 103 : 658-662 (1978)

69. LENTZE, I.:
Corynebacterium acnes - Ein entscheidender Faktor in der komplexen Ätiologie der Akne vulgaris?
Hautarzt 24 : 91-95 (1973)

70. LENTZE, F.A.:
Zur Bakteriologie und Serologie des sog. "Acne-Bacillus" sive Bacterium renale cuniculi (Manteufel und Herzberg)- der Akne Bacillus als Luftkeim eine gefährliche Fehlerquelle der bakteriologisch-serologischen Technik.
Zbl.Bakt.Abt.I Orig. 155 : 290-294 (1950)

71. LEVIN, J.:
Diphtheroid bacterial endocarditis after insertion of a Starr valve.
Ann.intern.Med. 64 : 396-398 (1966)

72. LINZENMEIER, G.:
Serologie anaerober Corynebakterien. II. Mitteilung. Serologie und pathogenetische Bedeutung von Corynebacterium acnes.
Zbl.Bakt.I Orig. 170 : 85-90 (1957/58)

73. LODENKÄMPER, H., M. FISCHER, H. NICKEL:
Über die klinische Bedeutung und Differentialdiagnose der anaeroben Corynebakterien.
Zschr.Hyg. 143 : 467-479 (1957)

74. LODENKÄMPER, H., G. STIENEN:
Importance and therapy of anaerobic infections.
Antibiotic Medicine and clinical therapy 1 : 653-660 (1955)

75. LODENKÄMPER, H., G. STIENEN:
Über das Auftreten und die Resistenzbestimmung anaerober sporenloser Infektionserreger.
Zschr.Hyg. 142 : 371-382 (1956)

76. LODENKÄMPER, H., G. STIENEN:
Zur Therapie anaerober Infektionen.
Dtsch.med.Wschr. 81 : 1226-1231 (1956)

77. LOVEJOY, E.D., T.W. HASTINGS:
Isolation and growth of the acne bacillus.
J.cutan.Dis. 29 : 80-85 (1911)

78. MARKS, R., M.J. DAVIS:
The distribution in the skin of systemically administered tetracycline.
Br.J.Dermatol. 81 : 448-451 (1969)

79. MARPLES, R.R., D.T. DOWNING, A.M. KLIGMAN:
Control of free fatty acids in human surface lipids by Corynebacterium acnes.
J.Invest.Dermatol. 56 : 127-131 (1971)

80. MARTIN, W.J., M. GARDENER, J.A. WASHINGTON II:
In vitro antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria isolated from clinical specimens.
Antimicrob.Agents Chemother. 1 : 148-158 (1972)

81. McDONALD, J.B., S.S. SOCRANSKY, R.J. GIBBONS:
Aspects of the pathogenesis of mixed anaerobic infections of mucous membranes.
J.Dent.Res. 42 : 529-544 (1963)

82. MERZBACH, D., E. FREUNDLICH, A. METZKER, W. FALK:
Bacterial endocarditis due to corynebacterium: report of two cases.
J.Pediat. 67 : 792-796 (1965)

83. MEYER-ROHN, J.:
Bakteriologische Untersuchungen bei Acnepatienten.
Arch.Derm.Syph. 200 : 503-506 (1955)

84. MEYER-ROHN, J., G. SCHRÖDER:
Die Bedeutung von Bakterienstoffwechselprodukten für die Ekzemgenese.
Arch.Derm.Syph. 196 : 305-318 (1953)

85. MIESCHER, G.:
Betrachtungen zur Ekzemfrage. Die Bedeutung der Mikrobenbesiedlung.
Arch.Derm.Syph. 188 : 36-57 (1949)

86. MOORE, W.E.C., E.P. CATO:
Validy of Propionibacterium acnes (Gilchrist) Douglas and Gunter comb. nov.
J.Bact. 85 : 870-874 (1963)

87. MOORE, W.E.C., V. HOLDEMAN, C.S. CUMMINS:
Objection: Corynebacterium acnes is not the sole legitimate anaerobic species of Corynebacterium.
Int.J.System.Bact. 18 : 273-274 (1968)

88. MOSS, C.W., V.R. DOWELL Jr., V.J. LEVIS, M.A. SCHECKTER:
Cultural characteristics and fatty acid composition of Corynebacterium acnes.
J.Bact. 94 : 1300-1305 (1967)

89. NEVERS, P.:
Das Problem der Antibiotikaresistenz: Ein Schwerpunkt der molekulargenetischen Forschung.
Infection 4 : 219-221 (1976)

90. NOOJIN, R.O., L.S. OSMENT, C.H. WINKLER:
Antibiotic and sulfonamide in vitro studies in pustular acne vulgaris.
Arch.Derm. 70 : 222-227 (1954)

91. NOVICK, R.P., M.H. RICHMOND:
Nature and interactions of the genetic elements governing penicillinase synthesis in Staphylococcus aureus.
J.Bact. 90 : 467-480 (1965)

92. OLANSKY, S., H.T. TULLY:
Hypersensivity to Corynebacterium acnes.
Medical Times 89 : 72-73 (1961)

93. OLIGER, M.G.:
Mixed infection in subacute bacterial endocarditis. Report of two cases.
Arch.Int.Med. 81 : 334-341 (1948)

94. O'NEILL, G.J., D.C. HENDERSON, R.G. WHITE:
The role of anaerobic coryneforms on specific and non-specific immunological reactions. I. Effect on particle clearance and humoral and cell-mediated immunological responses.
Immunology 24 : 977-995 (1973)

95. PANKEY, G.A.:
Subacute bacterial endocarditis at the University of Minnesota Hospital, 1939 through 1959.
Ann.intern.Med. 55 : 550-561 (1961)

96. PATTISHALL, K.H., J. ACAR, J.J. BURCHALL, F.W. GOLDSTEIN, R.J. HARVEY:
Two distinct types of trimethoprim-resistant dihydrofolate reductase specified by R-plasmids of different compatibility groups.
J.Biol.Chem. 252 : 2319-2323 (1977)

97. PETROCHEILOU, J.G., M.H. RICHMOND:
R-plasmid transfer in vivo in the absence of antibiotic selection pressure.
Antimicrob.Agents Chemother. 10 : 753-761 (1976)

98. PINKUS, G., G. VETO, A. BRAUDE:
Bacteroides penicillinase.
J.Bact. 96 : 1437-1438 (1968)

99. POCHI, P.E., J.S. STRAUSS:
Antibiotic sensivity of Corynebacterium acnes (Propionibacterium acnes).
J.Invest.Dermatol. 36 : 423-429 (1961)

100. PREVOT, A.R.:
Corynebactéries anaérobies et affections diverses du système réticulo-endothélial.
Rev.franc.clin.biol. 1 : 201-212 (1956)

101. PREVOT, A.R.:
Manuel de classification et de détermination des bactéries anaérobies.
Masson, Paris 1957

102. PREVOT, A.R., J. LEVADITI, P. TARDIEUX, O. NAZIMOFF:
Caractères histopathologiques de la réticulose expérimentale mortelle du lapin provoquée par les corynébactéries anaérobies.
Ann.Inst.Past. 88 : 537-547 (1955)

103. PREVOT, A.R., C. MOREL:
Nouveau cas maladie de Whipple à "Corynebacterium anaerobium" guérie par antibiothérapie.
Bull.Acad.nat.Méd. 148 : 540-543 (1964)

104. PROCEK, J., H. HLAVA:
Pyogenic corynebacterium as a pathogen in osteomyelitis following a fracture.
Acta Chir.Orthop.Trauma Cech. 28 : 546-550 (1961)

105. PUHVEL, S.M.:
Characterisation of Corynebacterium acnes.
J.gen.Microbiol. 50 : 313-320 (1968)

106. PUHVEL, S.M., M. BARFATANI, M. WARNICK, T.H. STERNBERG:
Study of antibody levels to Corynebacterium acnes.
Arch.Dermatol. 90 : 421-427 (1964)

107. PUHVEL, S.M., I.K. HOFFMAN, R.M. REISNER, T.H. STERNBERG:
Dermal hypersensivity of patients with acne vulgaris to Corynebacterium acnes.
J.Invest.Dermatol. 49 : 154-158 (1967)

108. PUHVEL, S.M., I.K. HOFFMAN, T.H. STERNBERG:
Corynebacterium acnes: presence of complement fixing antibodies to Corynebacterium acnes in the sera of patients with acne vulgaris.
Arch.Dermatol. 93 : 364-366 (1966)

109. PULVERER, G.:
Problems of human actinomycosis.
Postepy Hig.Dosw. 28 : 253-260 (1974)

110. REID, J.D., L. GREENWOOD:
Corynebacterial endocarditis: a report of two cases with review.
Arch.Int.Med. 119 : 106-110 (1967)

111. REYNARD, A.M., M.E. BECK:
Plasmid-mediated resistance to the bactericidal effects of normal rabbit serum.
Infect.Immun. 14 : 448-450 (1976)

112. RICHMOND, M.H., G.W. JACK, B.B. SYKES:
The ß-lactamases of gramnegative bacteria including Pseudomonas.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 182 : 243-257 (1972)

113. ROBERTS, D.S.:
Synergistic mechanisms in certain mixed infections.
J.Infect.Dis. 120 : 720-724 (1969)

114. ROBERTS, M., L.P. ELWELL, S. FALKOW:
Molecular characterisation of two beta-lactamase-specifying plasmids isolated from Neisseria gonorrhoeae.
J.Bact. 131 : 557-563 (1977)

115. SAUNDERS, J.R., R.B. SYKES:
Transfer of a plasmid-specified beta lactamase gene from Haemophilus influenzae.
Antimicrob.Agents Chemother. 11 : 339-344 (1977)

116. SCHAAL, K.P.:
Natürliches Vorkommen und klinische Bedeutung grampositiver, nicht sporenbildender Anaerobier.
Zbl.Bakt.Hyg., I.Abt.Orig.A 228 : 56-62 (1974)

117. SEELIGER, H.P.R.:
Ein Beitrag zur Bakteriologie anaerober Corynebakterien und deren Vorkommen in pathologischem Material.
Arch.Hyg. 137 : 1-10 (1953)

118. SHEHADEH, N.H., A.M. KLIGMAN:
The bacteriology of acne.
Arch.Dermatol. 88 : 829-831 (1963)

119. SHERWOOD, L., M.D. GORBACH, J.G. BARTLETT:
Anaerobic infections.
New Engl.J.Med. 290 : 1177-1184, 1237-1245, 1289-1294 (1974)

120. SMITH, M.A., P.M. WATERWORTH:
The bacteriology of acne vulgaris in relation to its treatment with antibiotics.
Br.J.Dermatol. 73 : 152-159 (1961)

121. STOKES, E.J.:
Anaerobes in routine diagnostic cultures.
Lancet 1 : 668-670 (1958)

122. STRAUSS, J.S., H. MESCON:
The chemical determination of specific lipases in comedones.
J.Invest.Dermatol. 33 : 191-192 (1959)

123. SUTTER, V.L.:
Antibiotic susceptibility testing of anaerobes.
In: Current techniques for antibiotic susceptibility testing. Ed.: A. Balows
Springfield 1974

124. TALLY, F.P., N.V. JACOBUS, J.G. BARTLETT, S.L. GORBACH:
Susceptibility of anaerobes to cefoxitin and other cephalosporins.
Antimicrob.Agents Chemother. 7 : 128-132 (1975)

125. TANNER, F.:
Recherches sur Corynebacterium granulosum (Jungano).
Ann.Inst.Past. 76 : 541-543 (1949)

126. THADEPALLI, H., S.L. GORBACH, P.W. BROIDO, J. NORSEN, L. NYHUS:
Abdominal trauma, anaerobes, and antibiotics.
Surg.Gynecol.Obstet. 137 : 270-276 (1973)

127. VAVRA, J.J., W.T. SOKOLSKI, J.B. LAWSON:
Absorption and excretion of lincomycinhydrochloride in human volunteers.
Antimicrob.Agents Chemother. 4 : 176-182 (1964)

128. VOSS, J.G.:
Differentiation of two groups of Corynebacterium acnes.
J.Bact. 101 : 392-397 (1970)

129. WAGNER, J.G., E. NOVACK, N.C. PATEL, C.G. CHIDESTER, W.L. LUMMIS:
Absorption, excretion and half-life of clinimycin in normal adult males.
Am.J.med.Sci. 256 : 25-37 (1968)

130. WALLACH, R., N. POMERANTZ:
Combined antibiotic therapy: report of a case of subacute bacterial endocarditis reinfected with a diphtheroid and successfully treated with penicillin and bacitracin.
Arch.Int.Med. 88 : 840-846 (1951)

131. WANG, W.L.L., E.D. EVERETT, M. JOHNSON, E. DEAN:
Susceptibility of Propionibacterium acnes to seventeen antibiotics.
Antimicrob.Agents Chemother. 11 : 171-173 (1977)

132. WELLHÖNER, H.-H.:
Allgemeine und systematische Pharmakologie und Toxikologie.
Springer, Berlin/Heidelberg/New York 1976

133. WERNER, H.:
Anaerobierdifferenzierung durch gaschromatographische Stoffwechselanalysen.
Zbl.Bakt.Hyg., I.Abt.Orig.A 220 : 446-451 (1972)

134. WERNER, H.:
Antibiotic susceptibility patterns of gram negative anaerobic bacilli.
Progress in Chemotherapy 2 : 38-44 (1974)

135. WERNER, H.:
Infektionen durch sporenlose Anaerobier.
Hoechst AG, Frankfurt 1978

136. WERNER, H.:
The gram positive nonsporing anaerobic bacteria of the human intestine with particular reference to the corynebacteria and bifidobacteria.
J.appl.Bact. 29 : 138-146 (1966)

137. WERNER, H.:
Untersuchungen über die Lipase- und Lecithinase-Aktivität von aeroben und anaeroben Corynebacterium- und Propionibacterium-Arten.
Zbl.Bakt.I, Orig. 204 : 127-138 (1967)

138. WERNER, H.:
Zum gegenwärtigen Stand der Diagnostik der gramnegativen anaeroben sporenlosen Stäbchen.
Zbl.Bakt.I, Ref. 197 : 137-158 (1965)

139. WERNER, H., F. GASSER, M. SEBALD:
DNS-Basenbestimmungen an 28 Bifidusstämmen und an Stämmen morphologisch ähnlicher Gattungen.
Zbl.Bakt.I, Orig. 198 : 504-516 (1965)

140. WERNER, H., C. KRASEMANN, W. GORNIAK, A. HERMANN, J. UNGERECHTS:
Die Thiamphenicol- und Chloramphenicol-Empfindlichkeit von Anaerobiern.
Zbl.Bakt.Hyg.I, Orig.A 237 : 358-371 (1977)

141. WERNER, H., S. MANN:
Chemische Analyse der Zellwand von Corynebacterium acnes und C. parvum.
Zbl.Bakt.I, Orig. 206 : 486-499 (1968)

142. WERNER, H., G. RINTELEN, G. BÖHM:
Untersuchungen zur Frage der Antigengemeinschaft zwischen Actinomyces israelii und Corynebacterium acnes.
Zbl.Bakt.Hyg.I, Orig.A 226 : 264-271 (1974)

143. WERNER, H., B. SPENGRUBER, H. KUNSTEK-SANTOS:
Die In-vitro-Empfindlichkeit Eiter- und Sepsiserregender Anaerobier der Bacteroides-Gruppe gegen Rolitetracyclin.
Münch.Med.Wschr. 117 : 633-636 (1975)

144. WILKINSON, P.C., G.J. O'NEILL, K.G. WAPSHAW:
Role of anaerobic coryneforms in specific and nonspecific immunological reactions. II. Production of a chemotactic factor specific for macrophages.
Immunology 24 : 997-1006 (1973)

145. WITTE, W., H. KÜHN:
Verlust von Resistenzplasmiden bei Staphylococcus aureus in vitro.
Z.Allg.Mikrobiol. 16 : 563-565 (1976)

146. WITTLER, R.G., W.F. MALIZA, P.E. KRAMER, J.D. TUCHETT, H.N. PRITCHARD, H.J. BAKER:
Isolation of a corynebacterium and its transitorial forms from a case of subacute bacterial endocarditis treated with antibiotics.
J.gen.Microbiol. 23 : 315-333 (1960)

147. WOLF, B.:
Die In vitro-Empfindlichkeit von grampositiven Anaerobiern der Gattungen Peptococcus, Peptostreptococcus, Clostridium, Corynebacterium und Actinomyces gegen Sulfamethoxazol, Trimethoprim und deren Kombination. Inauguraldissertation, Bonn 1976

148. YAGI, Y., D.B. CLEWELL:
Identification and characterization of a small sequence located at two sites on the amplifiable tetracycline resistance plasmid pAM α 1 in Streptococcus faecalis.
J.Bact. 129 : 400-406 (1977)

149. ZENDEL, J.F., A. LUBART:
Diphtheroid subacute bacterial endocarditis successfully treated with bacitracin.
Arch.Int.Med. 90 : 562-568 (1952)

150. ZIERDT, C.H., C. WEBSTER, W.S. RUDE:
Study of the anaerobic corynebacteria.
Int.J.System.Bact. 18 : 33-47 (1968)

Herrn Professor Dr. med. H. Werner danke ich für die Überlassung des Themas sowie die Unterstützung beim experimentellen Teil der Arbeit und der Abfassung des Manuskriptes.

Der medizinisch-technischen Assistentin Frau Lohner möchte ich für ihre Hilfe bei der Einarbeitung in die speziellen bakteriologischen Methoden danken.

Lebenslauf

Am 23.1.1952 wurde ich - Brigitte Waßermann - als drittes Kind des Studiendirektors Otto Stöhr und seiner Frau Annemarie, geb. Syré, in Koblenz geboren. Nach vierjähriger Volksschulzeit besuchte ich ab 1962 das Staatliche Hilda-Gymnasium in Koblenz, wo ich im Juni 1970 das Abitur bestand.
Im Wintersemester 1970/71 begann mein Medizinstudium an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn. Dort legte ich im Juli 1971 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im März 1973 die ärztliche Vorprüfung und im Januar 1977 das medizinische Staatsexamen ab.
Meine Medizinalassistentenzeit verbrachte ich in der Medizinischen Poliklinik der Universität Bonn, in der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn und im Städtischen Krankenhaus Siegburg.
Zur Zeit arbeite ich als Assistenzärztin in der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Siegburg.